T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA İNCE LİF NÖROPATİSİ VARLIĞININ KORNEAL KONFOKAL MİKROSKOPİ İLE ARAŞTIRILMASI

Dr. Hatice KAPLAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA, 2022

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA İNCE LİF NÖROPATİSİ VARLIĞININ KORNEAL KONFOKAL MİKROSKOPİ İLE ARAŞTIRILMASI

Dr. Hatice KAPLAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Şadiye GÜMÜŞYAYLA

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA, 2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER i
TEŞEKKÜR iii
KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. DİABETES MELLİTUS 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Tarihçe 3
2.1.3. Önemi 4
2.1.4. Epidemiyoloji 4
2.1.5. Sınıflandırma 5
2.1.6. Klinik Bulgular 6
2.1.7. Tanı Kriterleri 6
2.1.8. Komplikasyonlar 7
2.2. DİYABETİK NÖROPATİ 8
2.2.1. Tanım 8
2.2.2. Epidemiyoloji 8
2.2.3. Patogenez 8
2.2.4. Belirtiler 11
2.2.5. Sınıflandırma 11
2.2.6. Klinik Formları 13
2.2.7. Tanı Yöntemleri 17
2.2.8. Tedavi 24
2.3. İNCE LİF NÖROPATİSİ 30
2.3.1. Tanımı ve Genel Özellikleri 30
2.3.2. Patogenez 31
2.3.3. Klinik 31

2.3.4. Etyoloji 32
2.3.5. Tanı 34
2.3.6. Tedavi 35
2.4. KORNEAL KONFOKAL MİKROSKOPİ 36
2.4.1. Kornea Anatomi ve Histolojisi 36
2.4.2. Kornea İnnervasyonu 38
2.4.3. Genel Özellikleri 39
2.4.4. Çalışma Prensibi 39
2.4.5. Kullanım Alanları 39
2.4.6. Korneal Sinirlerin Görüntülenmesi 40
3. GEREÇ VE YÖNTEM 42
3.1. HASTA VE GÖNÜLLÜLERİN SEÇİMİ 42
3.2. KLİNİK DEĞERLENDİRME 43
3.3. ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELEME 44
3.4. KORNEAL GÖRÜNTÜLEME 45
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 47
4. BULGULAR 48
5. TARTIŞMA 59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 70
7. KAYNAKLAR 73
8. EKLER 88

TEŞEKKÜR

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde başlayan, Ankara Şehir Hastanesi'nde devam eden asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalanma şansı bulduğum, değerli hocam Prof. Dr. Orhan DENİZ'e,

Tez hazırlama ve uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, vaktini esirgemeden tez hazırlama sürecime katkıda bulunan tez danışmanım Doç. Dr. Şadiye GÜMÜŞYAYLA'ya,

Asistanlık dönemim boyunca tecrübelerinden yararlandığım Prof. Dr. Zeynep Neşe ÖZTEKİN, Prof. Dr. Yeşim SÜCÜLLÜ KARADAĞ, Doç. Dr. Gönül VURAL, Doç. Dr. Mehmet İlker YÖN, Doç. Dr. Hesna BEKTAŞ, Doç. Dr. Şule BİLEN, Doç. Dr. Semra ÖZTÜRK MUNGAN, Doç. Dr. Abidin ERDAL, Doç. Dr. Oğuzhan KURŞUN, Doç. Dr. Ayşe Pınar TİTİZ, Doç. Dr. Gürdal ORHAN, Doç. Dr. Berna ARLI, Doç. Dr. Güray KOÇ ve Doç. Dr. Ersin Kasım ULUSOY'a,

Tez sürecinde desteğini ve vaktini esirgemeyen Dr. Öğr. Gör. Sema YÜZBAŞIOĞLU'na,

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Ankara Şehir Hastanesi'nde hem zor hem de güzel zamanlarda birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Emeklerini saymakla bitiremeyeceğim annem ve babama,

"İki güzel adam" olan kardeşlerim Ali ve Taha'ya,

Güzel günler için birlikte hayal kurduğumuz eşim Dr. Muhammet KAPLAN'a,

Canımdan bir parça olan oğlum Burak'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hatice KAPLAN

Ankara/2022

KISALTMALAR

AAN **:** American Academy of Neurology-Amerika Nöroloji Akademisi

ADA **:** American Diabetes Association-Amerikan Diyabet Derneği

AGE **:** Advanced glycation end product-İleri glikozilasyon son ürünleri

BKAP **:** Birleşik kas aksiyon potansiyeli

CFracDim **:** Corneal nerve fractal dimension-Korneal sinirlerin yapısal karmaşıklık ölçüsü

CNBD **:** Corneal nerve branch density-Kornea sinir lifi dallanma yoğunluğu

CNFA **:** Corneal nerve fiber area-Kornea sinir lifi alanı

CNFD **:** Corneal nerve fiber density-Kornea sinir lifi yoğunluğu

CNFL **:** Corneal nerve fiber length-Kornea sinir lifi uzunluğu

CNFW **:** Corneal nerve fiber width- Kornea sinir lifi genişliği

CTBD **:** Corneal nerve total branch density-Kornea sinir lifi total dallanma yoğunluğu

DKA **:** Diyabetik ketoasidoz

DM **:** Diabetes Mellitus

DN4 **:** Douleur Neuropathique en 4 Questions

DSAP **:** Duysal sinir aksiyon potansiyeli

EMG **:** Elektromiyografi

GABA **:** δ-aminobutirik asit

HHD **:** Hiperosmolar hiperglisemik durum

IDF **:** International Diabetes Federation-Uluslararası Diyabet Federasyonu

İENFD **:** İntraepidermal sinir lifi yoğunluğu

KKM **:** Korneal Konfokal Mikroskopi

LANSS **:** The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs

MRG **:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

MÜP **:** Motor ünite potansiyeli

NAD **:** Nikotinamid adenin dinükleotit

NF-κB **:** Nükleer faktör kappa B

NMDA **:** N-metil-D-aspartat

NO **:** Nitrik oksit

OGTT **:** Oral Glukoz Tolerans Testi

PGP **:** Protein gene product

ROT **:** Reaktif oksijen türleri

SCOPA-AUT: Scales for outcomes in Parkinson's disease-Autonomic Dysfunction

SDY **:** Sempatik deri yanıtı

SNRI **:** Serotonin-norepinefrin gerialım inhibitörleri

TENS **:** Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu

TURDEP **:** Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması

TURNEP **:** Türkiye Nöropati Prevelansı

UDPGlucNAc: Uridin difosfat-N-asetil glukozamin

VKİ **:** Vücut kitle indeksi

QST **:** Kantitatif duysal test

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DM Tanı Kriterleri 6
Tablo 2. Periferik Sinir Lifi Tipleri 30
Tablo 3. İnce Lif Nöropatisi Etyolojisi ve Etyolojik Tetkikler 33
Tablo 4. Demografik Bilgiler Dağılımı 49
Tablo 5. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 Arasında Kan Glukozu ve HbA1c Değişkenlerinin Karşılaştırılması 50
Tablo 6. Diyabetik Gruplar Bazında Değişkenlerin Karşılaştırması 51
Tablo 7. Gruplar Bazında KKM Bulguları Karşılaştırması 51
Tablo 8. Diyabetik Hastalar ve Kontrol Grubu Arası KKM Bulguları Karşılaştırması 52
Tablo 9. Nöropatik Ağrı Süresi ile KKM Bulguları Arasında İlişki Analizi 53
Tablo 10. Gruplar Bazında EMG Bulguları Karşılaştırması 55
Tablo 11. Diyabetik Bireylerde EMG Bulguları ile Nöropatik Ağrı Anket Skorları Arası İlişki 57
Tablo 12. Diyabetik Bireylerde EMG Bulguları ile KKM Bulguları Arası İlişki 58

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kornea Hücre Tabakaları 37
Şekil 2. Kornea İnnervasyonu 38
Şekil 3. Subbazal sinir liflerini otomatik algılayan yazılım programı ile yapılan analiz örneği 46

ÖZET

Amaç: Diabetes Mellitus (DM); insülin eksikliğine ya da insülin etkisindeki defekte bağlı oluşan, hiperglisemi ile seyreden kronik bir hastalıktır. Diyabetik polinöropati diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Diyabetik nöropati tanısında standart elektromiyografi (EMG) ile elde edilen elektrofizyolojik bulgular önemli yer tutar. Ancak ince lif nöropatisinde standart elektrofizyolojik çalışmalar normaldir. Bu nedenle tanıda kullanılabilecek yeni yöntemler araştırılmaktadır. Korneal konfokal mikroskopi (KKM); korneal hücresel yapıyı inceleme imkânı sunan non invaziv bir tekniktir. Son yıllarda ince lif nöropatisinin tespiti amacıyla kullanımına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Bu bilgileri göz önüne alarak çalışmamızda, KKM tekniğinin diyabetik hastalarda ince lif nöropatisinin varlığını tespit etmedeki rolünü incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Araştırma, Nisan 2021-Ekim 2021 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde yapıldı. Çalışmaya 56 DM tanılı hasta, 18 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların demografik verileri, diyabet tipi ve süresi, nöropatik ağrı süresi, kullandığı ilaçlar, boy ve ağırlık değerleri, kan glukozu ve HbA1c düzeyleri değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen bireyler 3 gruba ayrıldı. Diyabeti olan ve elektrofizyolojik tanı kriterlerine göre polinöropati saptanan hastalar Grup 1, diyabeti ve nöropatik yakınmaları olan ve elektrofizyolojik tanı kriterlerine göre polinöropati saptanmayan hastalar Grup 2, sağlıklı bireyler Grup 3 olarak sınıflandırıldı. Hasta grubuna DN4 anketi, LANSS nöropatik ağrı skalası ve SCOPA-AUT uygulandı. Hasta ve kontrol grubuna polinöropati protokolüne uygun olarak elektromiyografik inceleme yapıldı. Hasta ve kontrol grubuna Göz Hastalıkları Kliniğinde KKM ile korneal görüntüleme yapıldı. Verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Grup 1 ve Grup 2'deki bireylerin %41.9'unda hipertansiyon tespit edilmiştir. Grup 2'de yer alan bireylerin Grup 1'dekilere göre DN4 ve LANSS skorları daha düşüktür. Diyabetik hastalar ve sağlıklı bireyler incelendiğinde CNFD değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.018). Diyabetik grupta olan bireylerin CNFD değerleri daha düşük bulunmuştur. Diyabetik hastalar ve sağlıklı bireyler incelendiğinde CNFL değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.047). Diyabetik grupta olan bireylerin CNFL değerleri daha düşük bulunmuştur. Üç grup bazında CNFD değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.047). Farklılığı yaratan gruplar Grup 1-Grup 3 ve Grup 2-Grup 3 şeklindedir (sırasıyla; p=0.018, p=0.048).

Sonuç: KKM kolay uygulanabilir, invaziv olmayan, tekrar edilebilirliği yüksek olan bir tetkiktir. İnce lif tutulumu ile ilgili erken tanı ve tedavi imkanları sağlaması açısından klinik öneme sahiptir. Çalışmamızda elde edilen bulgular da nöropatik yakınmaları olan ve EMG ile polinöropati lehine bulgu edilemeyen ince lif nöropatisi düşünülen hastalarda KKM'nin kullanılabileceğini göstermektedir. İnce lif nöropatisinin bu şekilde tanı almasıyla birlikte komplikasyonların yönetimi de kolaylaşacaktır.

Anahtar kelimeler: Diabetes Mellitus, diyabetik nöropati, ince lif nöropatisi, elektromiyografi, korneal konfokal mikroskopi

ABSTRACT

Objective: Diabetes Mellitus (DM) is a chronic disease with hyperglycemia due to insulin deficiency or insulin action defect. Diabetic polyneuropathy is one of the microvascular complications of diabetes. Electrophysiological findings obtained by standard electromyography have an important place in the diagnosis of diabetic polyneuropathy. However, in small fiber neuropathy, standard electrophysiologic studies are normal. Therefore, new methods that can be used in diagnosis are being investigated. Corneal confocal microscopy (CCM), is a non-invasive technique that provides the opportunity to examine the corneal cellular structure. In recent years, studies have been carried out for the detection of small fiber neuropathy. Considering this information, in our study, we aimed to examine the role of the CCM technique in detecting the presence of small fiber neuropathy in diabetic patients.

Materials and Methods: The study was conducted in the neurology department of Ankara City Hospital between April 2021 and October 2021. 56 patients with DM and 18 healthy controls were enrolled in this study. Demographic data of the patients, type and duration of diabetes, duration of neuropathic pain, medications used, height and weight values, blood glucose and HbA1c levels were evaluated. The individuals included in the study were divided into three groups. Patients with diabetes and polyneuropathy according to electrophysiological diagnostic criteria were classified as Group 1, patients with diabetes and neuropathic complaints and without polyneuropathy according to electrophysiological diagnostic criteria were classified as Group 2, and healthy individuals were classified as Group 3. DN4 questionnaire, LANSS neuropathic pain scale and SCOPA-AUT were carried out to the patient group. Electromyographic examination was performed in the patient and control groups in accordance with the polyneuropathy protocol. Corneal imaging was performed with corneal confocal microscopy in the Ophthalmology Clinic of the patient and control groups. IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) was used for the statistic analysis of the data, and the statistical significance value was accepted as $p < 0.05$.

Results: There was no significant difference between the groups in terms of age and gender. Hypertension was detected in 41.9% of individuals in Group 1 and Group 2. Individuals in Group 2 have lower DN4 and LANSS scores than those in Group 1. When diabetic patients and healthy individuals are examined, CNFD values show a statistically significant difference (p=0.018). Diabetic individuals had lower CNFD values. When diabetic patients and healthy individuals are examined, CNFL values show a statistically significant difference (p=0.047). Diabetic individuals had lower CNFL values. The CNFD values on the basis of the three groups show statistically significant differences (p=0.047). The groups that make the difference are Group 1-Group 3 and Group 2-Group 3 (respectively p=0.018, p=0.048).

Conclusion: Corneal confocal microscopy is an easily applicable, non-invasive, and highly reproducible examination. It has clinical importance in terms of providing early diagnosis and treatment opportunities for small fiber involvement. The findings obtained in our study also show that CCM can be used in patients with neuropathic complaints and who cannot be detected in favor of polyneuropathy by EMG. Both the diagnosis of small fiber neuropathy in this way and the management of complications will also be easier.

Keywords: Diabetes Mellitus, diabetic neuropathy, small fiber neuropathy, electromyography, corneal confocal microscopy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM); insülin eksikliğine ya da insülin etkisindeki defekte bağlı oluşan, hiperglisemi ile seyreden kronik bir hastalıktır. Sürekli tıbbi bakım gerektirmesi, birçok sistemi etkilemesi nedeniyle sağlık sistemi üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2019 yılında yayınladığı raporda diyabetli hasta sayısının 2030 yılında 578 milyona ulaşacağını öngörmektedir (1).

Diyabetin sık görülen komplikasyonlarından biri olan diyabetik nöropati; periferik ve otonom sinir sistemlerini etkileyerek oldukça heterojen bir klinik oluşturur. Nöropatik ağrı hastaların yaşam kalitesini etkileyen önemli bir faktördür. Polinöropati ilerleyen süreçlerde tekrarlayan cilt, yumuşak doku enfeksiyonları, ülserasyon, ampütasyon ve ölüme neden olabilir.

Diyabet prevalansının artmasıyla birlikte diyabete bağlı komplikasyonların artış hızı da alarm vermektedir. Bu da hastaların yaklaşık %50'sini etkileyen diyabetik nöropatiye erken ve doğru bir şekilde tanı koyulmasını zorunlu kılmaktadır (2).

Diyabet; kalın çaplı miyelinli liflerde ve ince çaplı miyelinli (A-δ lifleri)-miyelinsiz (C lifleri) liflerde hasar oluşturarak sırasıyla kalın lif ve ince lif nöropatisine neden olur. Diyabetik nöropati tanısında standart elektromiyografi (EMG) ile elde edilen elektrofizyolojik bulgular önemli yer tutar. Ancak standart EMG ile yapılan sinir iletim çalışmaları kalın miyelinli akson hasarına bağlı hasarı tespit ederken; ince çaplı liflerin hasarını değerlendirmekte yetersiz kalmaktadır.

İnce lif nöropatisinin tespitinde kantitatif duysal test (QST), kutanöz sessiz periyot, sinir biyopsisi, epidermal sinir lifi yoğunluğunun ölçümü, mikronörografi, kantitatif sudomotor akson refleks testi, lazer uyarılmış potansiyeller gibi yöntemlerin kullanılabilirliği araştırılmıştır. Çoğu günlük tıbbi kullanıma girmeyen bu yöntemlere ek yeni yöntemler araştırılmaktadır. Bunlardan biri de korneal konfokal mikroskopi (KKM) dir.

KKM; korneal hücresel yapıyı inceleme imkânı sunan non-invaziv bir tekniktir. Öncelikli olarak oftalmoloji alanında korneanın enfeksiyöz, yapısal vb. patolojilerini değerlendirmek için kullanılır. Son yıllarda ince lif nöropatisinin tespiti amacıyla kullanımına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Bu amaçla korneanın Bowman katmanında bulunan subbazal sinir pleksusu incelenir, korneal sinir lifi uzunluğu, sinir lif yoğunluğu, sinir lif dallanması ölçülür. Kornea sinir lifi hasarı, diyabetik hastalarda intraepidermal sinir lifi hasarı ve nöropatinin şiddeti ile korelasyon göstermektedir (3).

Bu bilgileri göz önüne alarak biz de bu tez çalışmamızda, KKM tekniğinin diyabetik hastalarda ince lif nöropatisinin varlığını tespit etmedeki rolünü incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım

DM, insülin salınımı, insülin etkisi veya bu faktörlerin her ikisinde de bozukluk nedeniyle ortaya çıkan, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozulmayla seyreden, hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır (4). Etyolojik, genetik ve klinik olarak heterojen bir klinik tablodur. Diyabete bağlı sık görülen semptomlar poliüri, polidipsi, polifaji, noktüri, iştahsızlık, halsizlik, ağız kuruluğu şeklindedir. Ancak bazı hastalar asemptomatik olup hiperglisemi rutin laboratuvar testlerinde saptanır.

Diyabete bağlı kısa ve uzun dönemde birçok komplikasyon görülür. Akut dönemde görülen diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD) gibi komplikasyonlar koma ve ölümle sonuçlanabilen ciddi durumlardır. Kronik dönemde oluşan komplikasyonlar ise kalp, göz, böbrek, kan damarları gibi birçok organda fonksiyon bozukluğu ve hasara neden olur. Bu nedenle DM sürekli takip ve bakım gerektiren bir hastalıktır.

2.1.2. Tarihçe

Diyabetin belirtilerine ait ilk tanımlamalar antik çağlara kadar uzanmaktadır. Milattan önce 1500'lü yıllara ait Mısır papirüslerinde aşırı idrar yapma şeklinde belirtileri olan bir hastalık tarif edilmiştir. Milattan sonra 2. yüzyılda Kapadokyalı Aretaeus çok su içme ve çok idrara çıkmayı vurgulayarak Yunancada "sifon, süzülme, akıp gitme" anlamına gelen "diabetes" ismini ilk kez kullanmıştır. 17. yüzyılda Thomas Willis, hastaların idrarlarının tatlı olması nedeniyle, Latincede "bal, tatlı" anlamına gelen "mellitus" tanımını eklemiştir. 18. yüzyılda Matthew Dobson idrarda şeker varlığını deneysel olarak ispat etmiştir. 19. yüzyılda Claude Bernard'ın karaciğerin glikojenik görevini ve diyabetin nöroendokrinolojik mekanizmasını; Oskar Minkowski ve Joseph von Mering'in diyabetin pankreasla olan ilişkisini keşfetmeleri sonrasında patogenezle ilgili gelişmeler hız kazanmıştır. Frederick Grant Banting ve John Macleod insülin tedavisini keşfederek 1923 yılında Nobel ödülü

almıştır (5). 20. yüzyıl başlarından itibaren oral antidiyabetiklerin keşfi ve insülin teknolojisindeki gelişmelerle birlikte diyabet hâlâ güncelliğini koruyan bir hastalık olmaya devam etmektedir.

2.1.3. Önemi

Dünya Sağlık Örgütü tarafından diyabet, bulaşıcı olmayan bir hastalık olmasına karşın epidemi olarak nitelendirilmiştir. 2019 yılı itibariyle dünyadaki diyabetli hasta sayısı 463 milyon iken bu sayının 2030 yılında 578 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (1). Diyabet görülme sıklığının, morbidite ve mortalitesinin fazla olması nedeniyle yaşadığımız yüzyılın en önemli sağlık sorunlarından biridir. Yaşam tarzındaki hızlı değişim, obezite ve fiziksel inaktivitenin artışıyla birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde özellikle tip 2 diyabet prevalansı hızla yükselmektedir. Hasta sayısının artışı sağlık sistemi üzerindeki yükü ve dolayısıyla sağlık giderlerini artırmaktadır. Bu nedenle önlenmesi, taranması, tanısı, tedavisi ve komplikasyonların yönetimi konusunda sürekli çalışmalar yapılmaktadır. DM gelişmesi açısından risk faktörü olan grupların taranması, semptomu olan kişilerin erken tanısı mevcut risklerin azaltılmasında önemli rol oynar bu nedenle toplumun ve hasta popülasyonunun bilgilendirilmesi ve eğitimi de gerekmektedir.

2.1.4. Epidemiyoloji

IDF tarafından 2019 yılında yayınlanan diyabet atlasında diyabet ve komplikasyonlarının prevalans, insidans, mortalite ve ekonomik yüküyle ilgili önemli epidemiyolojik veriler sunulmaktadır (1). Bu verilere göre 2019 yılında dünya genelinde 20-79 yaş aralığındaki diyabetli hasta sayısı 463 milyon iken bu sayının 2030 yılında 578 milyona, 2045 yılında 700 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Yine 2019 yılında 20-79 yaş aralığındaki dünya nüfusunun %9.3'ü diyabetli iken bu oranın 2030 ve 2045 yıllarında sırasıyla %10.2 ve %10.9'a yükseleceği öngörülmektedir. Yetişkin çağda diyabet görülme sıklığının en fazla olduğu 3 ülke sırasıyla Çin, Hindistan ve Amerika Birleşik Devletleri'dir. 20-79 yaş aralığındaki kadınlarda diyabet tahmini prevalansı erkeklere göre daha azdır. 2019 yılında diyabeti olan hasta sayısının erkeklerde kadınlardan 17.2 milyon daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Ülkemizde yapılan, 2013 yılında yayınlanan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II) çalışması ile tip 2 diyabet sıklığının yıllar içinde önemli derecede arttığı ve %13.7'ye vardığı görülmüştür (6). IDF'nin 2019 yılında hazırladığı raporda 2045 yılında Türkiye'nin 10.4 milyon diyabetli hasta sayısı ile dünya genelinde 10. sırada yer alacağı öngörülmüştür (1).

Diyabet tüm dünyada ölüm nedenleri arasında 9. sırada yer almaktadır (7). 2019 yılında diyabet ve komplikasyonlarına bağlı olarak tahmini 4.2 milyon yetişkinin öldüğü bildirilmiştir. Bu rakam tüm dünyada 20-79 yaş aralığındaki ölüm nedenlerinin %11.3'ünü oluşturmaktadır. Diyabet hem bireylere hem de ülkelere finansal anlamda da ciddi yük getirmektedir. 2019 yılında dünyada diyabet ilişkili sağlık harcamalarına tahminen 760 milyar dolar harcanmıştır (1).

2.1.5. Sınıflandırma

DM; Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association, ADA) tarafından 4 başlıkta sınıflandırılmıştır (8):

I. Tip 1 diyabet: Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β-hücre yıkımı vardır.

a. İmmün aracılı

b. İdiyopatik

II. Tip 2 diyabet: İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.

III. Gestasyonel DM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet tipidir.

IV. Diğer spesifik diyabet tipleri

a. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti

b. İnsülinin etkisindeki genetik defektler

c. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları

d. Endokrinopatiler

e. İlaç veya kimyasal ajanlar

f. İnfeksiyonlar

g. İmmün aracılıklı diyabet formları

h. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar

2.1.6. Klinik Bulgular

Klasik semptomlar: Poliüri, polidipsi, polifaji, noktüri, iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu

Daha az görülen semptomlar: Bulanık görme, kilo kaybı, inatçı infeksiyonlar, tekrarlayan mantar infeksiyonları, kaşıntı, cilt kuruluğu, ayaklarda uyuşma, karıncalanma, yanma

2.1.7. Tanı Kriterleri

DM güncel tanı kriterleri Tablo 1'de belirtildiği şekildedir. Özellikle asemptomatik kişilerde tanının tercihen aynı yöntemle başka bir gün doğrulanması gerekir (4).

Tablo 1. DM Tanı Kriterleri

Asemptomatik veya hiperglisemi semptomları mevcut	En az 8 saat açlık sonrası açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl
	75 gr Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)'nde 2.saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl
	HbA1c ≥ %6.5
Hiperglisemi semptomları mevcut	Rastlantısal plazma glukozu ≥ 200 mg/dl

2.1.8. Komplikasyonlar

Diyabete bağlı komplikasyonlar akut ve kronik olmak üzere iki grupta incelenir:

I. Akut komplikasyonlar:

a. DKA

b. HHD

c. Laktik asidoz

d. Hipoglisemi

II. Kronik komplikasyonlar:

a. Mikrovasküler komplikasyonlar:

1. Diyabetik retinopati

2. Diyabetik nefropati

3. Diyabetik nöropati

b. Makrovasküler Komplikasyonlar:

1. Kardiyovasküler hastalıklar

2. Serebrovasküler hastalıklar

3. Periferik damar hastalığı

c. Diğer kronik komplikasyonlar:

Diyabetik ayak, gastrointestinal komplikasyonlar, genitoüriner komplikasyonlar, dermatolojik komplikasyonlar, kemik ve mineral metabolizma bozuklukları, psikiyatrik problemler, ağız ve diş problemleri

2.2. DİYABETİK NÖROPATİ

2.2.1. Tanım

Nöropati, periferik sinirlerin hasarı ya da bir hastalığı olarak tanımlanır. Diyabetik nöropati; diyabetik hastalarda periferik sinir sisteminin somatik veya otonom bölümlerinin klinik veya subklinik olarak tespit edilebilir bir bozukluğudur. Vücudun herhangi bir sistemini etkileyebilir. Farklı sinir liflerini farklı derecelerde etkileyerek heterojen bir klinik tablo oluşturur (9) .

DM'nin en sık görülen, yüksek morbidite ile seyreden komplikasyonudur. Sinir liflerinin etkilenmesine bağlı oluşan yaralanmalar ülserasyon, ciddi infeksiyon ve ampütasyona neden olabilir. Periferik nöropatinin en yaygın nedenlerinden biridir. Tanı için diğer periferik sinir disfonksiyonu yapan nedenlerinden de dışlanması gerekmektedir.

2.2.2. Epidemiyoloji

Diyabetik nöropati gelişmiş ülkelerdeki en yaygın nöropati nedenidir. Diyabetik hastaların yaklaşık %50'sini etkiler (10,11). Yeni tanı almış hastaların yaklaşık %10'unda nöropati saptanır. Yapılan birçok çalışmada nöropati prevalansının hastalık süresiyle arttığı gösterilmiştir.

Türkiye'deki diyabetik nöropati prevalansını saptamak amacıyla 14 merkezden 1113 hasta katılımıyla yapılan Türkiye Nöropati Prevelansı (TURNEP) çalışmasında diyabetik hastalarda klinik muayene ile belirlenen diyabetik periferik nöropati oranı %40.4, klinik muayene ve sinir iletim çalışmaları ile belirlenen diyabetik periferik nöropati oranı %62.2 olarak saptanmıştır (12).

2.2.3. Patogenez

Diyabetik nöropati gelişiminde kompleks bir süreç işlemektedir. Metabolik, vasküler, genetik, immün aracılı nedenler bu süreçte rol alır.

2.2.3.1. Metabolik Nedenler

a. Oksidatif Stres

Moleküler oksijen yaşamsal fonksiyonların sürdürülmesi için gereklidir. Tüketilen oksijenin %1-3 ü reaktif oksijen türlerine (ROT) dönüşür. Belirli bir seviyeye kadar ROT immün sistemin işleyişinde, hücresel sinyal yolaklarında, zararlı maddelere karşı verilen hücresel yanıtta görev alır (13). Ancak ROT belirli düzeyin üzerinde oluşur veya antioksidanlar yetersiz olursa nükleik asit, protein, lipid, karbonhidrat ve yararlı enzimleri bozarak hücrelerde yapı ve fonksiyon kaybı, apoptoz, nekroz gibi etkilere yol açarlar (14).

Hiperglisemi farklı mekanizmalarla oksidatif strese neden olur. Yapılan pek çok deneysel ve klinik çalışmada oksidatif stresin diyabete bağlı komplikasyonların patogenezinde önemli rol oynadığı saptanmıştır (15).

ROT endotele direkt toksik etki ya da nitrik oksit üretiminin inhibisyonu ile sinir kan akımını azaltır, nöronal hasara yol açar (16).

b. İleri glikozilasyon son ürünlerinin artışı

Kan glukoz seviyesi artışıyla birlikte fazla glukoz plazma ve doku proteinlerinin glikozilasyonuna neden olur. Erken dönemde geri dönüşümlü erken glikozilasyon ürünleri oluşurken ilerleyen süreçte geri dönüşümsüz ileri glikozilasyon son ürünleri (AGE) oluşur. AGE'ler hücre yüzeyinde bulunan RAGE adı verilen reseptörlere bağlanırlar. RAGE aktivasyonu oksidatif stresi tetikler (17). Ayrıca bir transkripsyon faktörü olan Nükleer faktör kappa B (NF-κB)'yi aktive ederek inflamasyon ve apoptoz aktivitesini regüle eder (18).

c. Polyol yolunun aşırı aktivasyonu ve sorbitol birikimi

Polyol yolunda glukoz; aldoz redüktaz enzimiyle sorbitole; sorbitol de sorbitol dehidrogenaz enzimi aracılığıyla fruktoza dönüşür.

Sorbitol birikmesi sinir hücresinde osmolalite artışına ve miyoinozitol seviyesinin düşmesine yol açar. Miyoinozitolün tükenmesiyle Na+/K+ATPaz aktivitesi azalır, sinir iletimi yavaşlar (19). Ayrıca hücre metabolizması bozulur ve oksidatif strese yatkınlık gelişir.

d. Hekzosamin yolunun aktivasyonu

Hiperglisemide artan glukoz hekzosamin yoluna yönlenir. Bu yolakta oluşan Uridin difosfat-N-asetil glukozamin (UDP-GlucNAc), diğer bütün amino şekerlerin prekürsörü olup, glikolipid, proteoglikan ve glikozaminoglikanların biyosentezi için gereklidir. Ayrıca sitozolde ve çekirdekte bulunan regülatör proteinlerin post-translasyonel modifikasyonunda prekürsör olarak görev yapar. UDP-GlucNAc miktarının dokularda artmasıyla O glikozilasyon sonucu O-GlcNAc oluşur. O-GlcNAc hücresel proteinlerin serin ve treonin rezidülerine bağlanarak hücre döngüsü, immün aktivite, apoptozis, strese cevap, inflamasyon ve transkripsiyonel regülasyon gibi birçok biyolojik süreçte rol oynar (20).

e. Protein kinaz C yolunun aktivasyonu

Artmış hücre içi glukoz diaçilgliserole dönüşür. Diaçilgliserol protein kinaz C'yi aktive eder. Protein kinaz C; endotel disfonksiyonu, anjiyogenezis, vazokonstrüksiyon gibi birçok mekanizmada rol alır. Protein kinaz C aktivasyonu vazokonstriksiyona, dolayısıyla sinir hipoksisine neden olarak nöropati oluşturmaktadır (21).

f. Poli (ADP-riboz) polimeraz aktivasyonu

Poli (ADP-riboz) polimeraz DNA onarımında görevli ve hücre çekirdeğinde bulunan nükleer bir enzimdir. Hiperglisemide poli (ADP-riboz) polimeraz hiperaktive olur. Enzimin fazla çalışmasıyla substrat olarak kullanılan nikotinamid adenin dinükleotit (NAD+) rezervi azalır. Böylece ATP eksikliği, enerji kaybı ve hücre ölümü meydana gelir (22). Poli (ADP-riboz) polimeraz aktivasyonuyla serbest radikal oluşumu da artar.

2.2.3.2. İskemik nedenler

Periferik sinirlerin mikrosirkülasyonu santral ve lokal mekanizmalar tarafından kontrol edilir. Endotelden sürekli olarak vazodilatör etkili nitrik oksit (NO) ve vazokonstrüktör etkili olan endotelin-1 salınır. Endotelde nitrik oksit üretiminin azalması ve endotelin-1 üretiminin artmasıyla sinir iskemisi gelişir. Hipergliseminin akut etkiyle endotel hücrelerden NO salınımını azalttığı deneysel olarak gösterilmiştir (23).

Endonöral damarların bazal membran kalınlığında artış olmasıyla metabolitlerin doku içine transportunda aksama meydana gelir ve mikrovasküler hasarlanma olur (24).

Bazal membran kalınlığında artış, perisit hücrelerinin dejenerasyonu, endotel hasarı ve luminal trombüsler küçük damarlarda kan akımının azalmasına ve oklüzyona neden olarak iskemik hasar oluşturur (25).

2.2.4. Belirtiler

Duyusal belirtiler motor ve otonom belirtilerden önce başlar. Semptomlar genellikle alt ekstremitelerden başlar, simetriktir ve geceleri kötüleşmeye meyillidir (26).

Duysal ve Motor: Yanma, karıncalanma, uyuşma, hissizlik, ağrı-ısı duyusu kaybı, parestezi, dizestezi, hiperestezi, allodini, hiperaljezi, dengesizlik, ayak ülseri, artropati, ekstremitelerde güçsüzlük

Otonomik: Otonomik belirtiler etkilediği sisteme göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılır (27).

Gastrointestinal: Abdominal rahatsızlık hissi, gastroparezi, kusma, fekal inkontinans, konstipasyon, diyare

Kardiyak: Postural hipotansiyon, sinüs taşikardisi, kalp hızı değişkenlikleri, senkop

Genital ve üriner: İdrar akışının zayıflaması, mesanenin tam boşalmaması hissi, impotans, retrograd ejekülasyon, erektil disfonksiyon

Cilt: Isı intoleransı, Aşırı terleme

Sinir sistemi: Karpal tünel sendromu, radikülopati

2.2.5. Sınıflandırma

Diyabetik nöropati, klinik seyre göre akut, subakut, kronik olarak, anatomik dağılıma göre proksimal-distal, simetrik-asimetrik, fokal-multifokal-diffüz olarak, karakteristik özelliklere göre ağrılı-ağrısız, duyusal-motor-otonomik olarak sınıflandırılır.

ADA'nın kapsamlı diyabetik nöropati sınıflaması aşağıdaki şekildedir (9).

I. Diyabetik Nöropatiler

A. Diffüz nöropati

1. Diffüz simetrik polinöropati

a. Primer küçük lif nöropatisi

b. Primer kalın lif nöropatisi

c. Mikst küçük ve kalın lif nöropatisi (en yaygın)

2. Otonomik

a. Kardiyovasküler

-Kalp hızı değişkenliği

-İstirahat taşikardisi

-Ortostatik hipotansiyon

-Ani ölümler (Malign aritmi)

b. Gastrointestinal

-Diyabetik gastroparezi (gastropati)

-Diyabet enteropatisi (diyare)

-Kolon hipomotilitesi (konstipasyon)

c. Ürogenital

-Diyabetik sistopati (nörojenik mesane)

-Erektil disfonksiyon

-Kadın cinsel disfonksiyonu

d. Sudomotor disfonksiyon

-Distal hipohidrozis/anhidrosis

-Gustatuar terleme

e. Hipogliseminin farkında olmama

f. Anormal pupiller fonksiyon

B. Mononöropati (Mononöritis Multipleks) (Atipik formları)

1. İzole kranial veya periferik sinir tutulumu (Ulnar, median, femoral, peroneal sinirler, 3. Kranial sinir)

2. Mononöritis multipleks

C. Radikülopati veya poliradikülopati (Atipik formları)

1. Radikülopleksus nöropatisi (Lumbosakral poliradikülopati, proksimal motor amiyotrofi)

2. Torasik radikülopati

II. Diyabette sık görülen nondiyabetik nöropatiler

Basınca duyarlı nöropati

Kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropati

Radikülopleksus nöropatisi

Akut ağrılı küçük lif nöropatisi (tedaviye bağlı)

2.2.6. Klinik Formları

2.2.6.1. Diffüz Nöropati

2.2.6.1.1. Diffüz Simetrik Polinöropatiler

Diyabetik nöropatilerin en sık görülen klinik formu; distal, simetrik, sensorimotor polinöropatilerdir.

Alt ekstremitelerin distalinden başlayıp, zamanla proksimale ve üst ekstremitelere yayılım gösteren eldiven çorap tarzı duyu kusuru gelişir. İnce liflerin tutulumuna bağlı şimşekvari, elektrik çarpar, bıçak saplanır tarzda ağrılar, dokunmaya karşı aşırı duyarlılık görülür. Kalın lif nöropatisine bağlı uyuşma,

karıncalanma şeklinde şikayetler olur. Şikayetler fiziksel aktivite ile artar, geceleri kötüleşme eğilimindedir (28).

Derin tendon refleksleri azalır, kaybolur. Hastalık ilerledikçe kas güçsüzlüğü ortaya çıkar, ayaklarda deformiteler gelişir ve yürüme bozulur. Postural dengesizlik nedeniyle düşmeler görülebilir. Ayaklarda ülser oluşabilir. Ülserler nedeniyle ampütasyon gerekebilir.

2.2.6.1.2. Otonomik Nöropatiler

Diyabetik otonomik nöropati diyabetin yaygın ve ciddi bir komplikasyonudur. Mortalitede artışa ve yaşam kalitesini etkileyen semptomlara neden olur (29).

Kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner sistemler başta olmak üzere otonomik innervasyonu olan tüm organlar etkilenir.

Kardiyovasküler etkilenmeye bağlı kalp hızı değişkenliği, ortostatik hipotansiyon, istirahat taşikardisi, sessiz miyokard infarktüsü, egzersiz intoleransı, senkop ve malign aritmilere bağlı ani ölüm görülebilir. Mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Hastadan alınan öykü ve fiziki muayene önemli olmakla birlikte özellikle erken evrede subklinik tutulumda yetersiz kalabilir. Kardiyovasküler otonom testler otonomik tutulumun saptanmasında güvenilir, hassas, non invaziv yöntemlerdir. Tip 2 diyabet hastalarına tanı konduğunda, tip 1 diyabet hastalarına tanıdan 5 yıl geçtikten sonra kardiyovasküler otonom testler mutlaka yapılmalıdır (9).

Gastrointestinal otonom tutuluma bağlı diyabetik gastroparezi, diyare, konstipasyon, fekal inkontinans görülür. Bulantı, kusma, hazımsızlık, yanma, erken doyma şeklinde şikayetlere neden olur, yaşam kalitesini azaltır (29).

Genitoüriner sistem etkilenmesine bağlı idrar akışının zayıflaması, mesanenin tam boşalmaması hissi, mesane disfonksiyonu, impotans, retrograd ejekülasyon, erektil disfonksiyon, kadın cinsel disfonksiyonu görülebilir. Erektil disfonksiyon diyabetli hastaların %30-40'ını etkilemektedir (30). Mesane disfonksiyonu özellikle tip 1 diyabet hastalarında sık görülen diğer bir komplikasyondur. Rezidüel idrara sekonder idrar yolu enfeksiyonu görülür.

Sudomotor disfonksiyona ait belirtiler ağız kuruluğu, hipohidrozis, anhidrozis, kuru deri, ısı intoleransı ve gustatuar terlemedir. Yemek yerken yüz, baş-boyun bölgesi ve omuzlarda görülen aşırı terleme gustatuar terleme olarak isimlendirilir (31). Ayaklarda terleme kaybı fissür ve kuru deri oluşumuyla sonuçlanır bu da vazomotor disfonksiyonla birlikte ayak ülserlerine yol açabilir (32).

Anormal pupiller fonksiyon, lakrimal gland disfonksiyonu, respiratuar kontrol bozuklukları ve hipogliseminin farkında olmama otonom nöropatinin diğer etkileridir.

2.2.6.2. Mononöropatiler

2.2.6.2.1. Kranial Nöropatiler

Diyabete bağlı kranial nöropatiler nadir görülür. En sık etkilenen kranial sinirler okulomotor, abdusens ve kohlear sinirdir. Daha az sıklıkla fasyal ve trigeminal sinirler de etkilenebilir (9). İleri yaşta ve glisemik kontrolü kötü olan hastalarda daha sık kranial nöropati görülür.

Okulomotor sinir paralizisi akut başlangıçlıdır. Klinik 1-2 gün içinde ilerler. Supraorbital, retroorbital ağrı, diplopi ve pitoz gelişir. Işık refleksi korunmuştur. Zaman içinde düzelme görülür, genellikle 6-12 haftada iyileşir (33). Rekürrens olabilir.

Periferik fasyal paralizi diyabeti olanlarda diyabeti olmayanlara göre daha sık görülür (34).

2.2.6.2.2. Periferik Mononöropatiler

Diyabete bağlı en sık etkilenen periferik sinirler; median, ulnar, radial, peroneal ve uyluğun lateral kutanöz siniri ve medial plantar sinirdir.

Akut, ağrılı mononöropatiler ve kronik, progresif seyirli tuzak nöropatiler görülebilir. Tuzak nöropatiler diyabet hastalarında genel popülasyona göre daha sıktır. En sık görülen tuzak nöropati median sinir tutulumuna bağlı karpal tünel sendromudur. Semptomatik veya asemptomatik olarak gelişebilir (10).

2.2.6.2.3. Mononöritis Multipleks

Mononöritis multipleks terimi komşu olmayan sinirlerin eşzamanlı ya da ardısıra tutulumlarını anlatır. Diyabette multipl kompressif mononöropatilere bağlı gelişir. Ancak vaskülitik süreçlerin sonucunda multipl sinir infarktlarına bağlı da gelişebileceği için vaskülit ekarte edilmelidir.

2.2.6.3. Radikülopati veya Poliradikülopati

2.2.6.3.1. Radikülopleksus Nöropatisi (Lumbosakral Poliradikülopati, Proksimal Motor Amyotrofi)

Diyabetik nöropatinin nadir bir formudur. Diyabetik hastaların %1'inde görülür. Genellikle glisemik kontrolün sağlandığı ve komplikasyonların nadir görüldüğü diyabetik hastalarda ortaya çıkar (10).

Akut, subakut başlangıçlı bir tablodur. Nöropatik karakterde ağrıyla birlikte proksimal uyluk kaslarında güçsüzlük ve anterolateral uyluk bölgesinde parestezi olur. Bazen ağrısız seyredebilir. Şikayetler tek taraflı başlar ancak haftalar, aylar içinde kontralateral tarafta da görülebilir (16). İlerleyen dönemlerde kaslarda atrofi gelişebilir. Tanıda klinik, muayene, elektrodiagnostik testler ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yardımcı olur. Ayrıcı tanıda metabolik, otoimmün, inflamatuar ve onkolojik hastalıklar düşünülmelidir.

2.2.6.3.2. Torasik radikülopati

Diyabetik amyotrofiden daha nadir görülür. Etkilenen dermatoma uyan bölgede unilateral veya bant şeklinde şiddetli ağrı olur. Bazen duyu kaybı ve allodini eşlik edebilir. EMG ile torasik paraspinal kaslarda ve abdominal kaslarda denervasyon potansiyelleri saptanır (35). Prognoz genel olarak iyidir, şikayetlerin başlamasından aylar sonra spontan iyileşme görülür. Miyokard infarktüsü, intraspinal patolojik durumlar, postherpetik nevralji, abdominal malignensiler ve abdominal hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir (33).

2.2.7. Tanı Yöntemleri

2.2.7.1. Hikaye

Hangi semptomların mevcut olduğu, semptomların ne zaman başladığı, nasıl ilerlediği, şikayetlerin geceleri kötüleşip kötüleşmediği, ek hastalık mevcudiyeti, ilaç kullanım öyküsü hikayede önemli noktalardır.

2.2.7.2. Nörolojik Muayene

Muayene mutlaka bilateral olarak; ekstremite distalini ve proksimalini içerecek şekilde yapılmalıdır.

Yüzeyel, derin, kortikal duyu muayenesi: Hafif dokunma, ısı, ağrı, vibrasyon (128 Hz diyapozon ile), pozisyon, Romberg, pinprick testi

Motor muayene: Kas gücü ve kas tonusu, trofi değişiklikleri

Refleks muayenesi: Derin tendon refleksleri

Koordinasyon ve yürüme: Yürüyüş, tandem yürüyüş

Otonom sistem muayenesi: Cilt rengi, cilt ısısı, terleme

Ayak ülserine yatkınlık açısından 10 gr monoflament testi yapılmalıdır.

Ayrıca genel fiziki muayene yapılmalı, otonom nöropati açısından ilgili sistemler değerlendirilmeli, ayaklarda ödem, ülser, enfeksiyon, deformite, trofik değişiklikler gözden geçirilmelidir.

2.2.7.3. Tarama anketleri

a. DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions) anketi: DN4 anketi nöropatik ağrı ile ilişkili semptom ve bulguların bir araya getirildiği bir ankettir. Ağrının karakteristiği ile ilgili yanma, ağrılı soğukluk, elektrik çarpması, kaşınma, karıncalanma, iğnelenme, uyuşma semptomları sorgulanır. Yapılan nörolojik muayene bulguları ile de dokunma ve ağrı hipoestezisi ve dokunma ile ortaya çıkan allodini saptanır. Her pozitif cevaba 1 puan, negatif cevaba 0 puan verilir ve toplam skor hesaplanır. Skorun 10 puan üzerinden 4 puan ve üstü olarak hesaplanması nöropatik ağrı açısından anlamlıdır (36).

b. Michigan Nöropati Tarama Sorgusu: İki bölümden oluşur. İlk kısmında hastanın evet-hayır şeklinde cevaplaması istenen başlıca nöropatik semptomlarının değerlendirildiği 15 soru bulunur. İkinci kısmında ise inspeksiyon ile ayakların fiziksel görünümü, ülserasyon varlığı, ayak bileği refleks muayenesi ve vibrasyon duyusu değerlendirilir (37).

Birinci bölümdeki 1-2-3-5-6-8-9-11-12-14-15 sorularının her birine "evet" yanıtı verilmesi, 7 ve 13. sorulara ise "hayır" yanıtı verilmesi 1 puan olarak değerlendirilir. 4. ve 10. soru puanlamaya dahil edilmez. İlk bölümde alınan 7 puan ve üzeri anormal olarak kabul edilir.

İkinci bölümdeki her bir değerlendirme yönteminin kendine ait puanlama sistemi bulunur. Değerlendirme her ayak için ayrı yapılıp puan verilir. İnspeksiyonla her iki ayakta deformite, kuru cilt, enfeksiyon, fissür varlığının kontrol edildiği ilk soruda tespit edilen her bir anormallik için 1 puan verilir. Ayakların görünümü normalse 0 puan verilir.

Her iki ayak ülser açısından incelenir ve her bir ayaktaki ülser için 1 puan verilir. Ayak bileği refleksleri muayene edilir. Refleks mevcutsa puan verilmez. Jendrassic manevrası ile tespit ediliyorsa 0.5 puan, refleks yok ise 1 puan verilir.

Vibrasyon duyusu var, azalmış veya yok şeklinde değerlendirilir. Normalde muayene eden kişinin elinde tuttuğu diyapazondan gelen titreşimi, normal bir ayak başparmağından 5 saniye daha uzun kendi işaret parmağında hissetmesi gerekir. Muayene eden kişi hastadan 10 saniyeden daha az süre kendi parmağında titreşimi algılıyorsa vibrasyon duyusu "var" (0 puan), 10 saniye veya daha uzun süre algılıyorsa vibrasyon duyusu "azalmış" (0.5 puan), hasta titreşimi hiç algılamıyorsa vibrasyon duyusu "yok" (1 puan) şeklinde puanlama yapılır. İkinci bölümde alınan 2 puan ve üzeri anormal kabul edilir.

c. Toronto Klinik Skorlama Sistemi: Semptom skoru, refleks skoru ve duyu test skoru başlıkları altında hastanın semptomlarının ve nörolojik muayene bulgularının değerlendirildiği bir ankettir. Semptom skoru bölümünde ağrı, hissizlik, karıncalanma, kuvvetsizlik, ataksi, üst ekstremite semptomu varlığı sorgulanır. Bu semptomlardan her birinin varlığında bir puan verilir. Refleks skoru bölümünde her

iki patella ve aşil refleksi değerlendirilir. Reflekslerin azalmış olması 1 puan, alınamaması 2 puan olarak puanlanır. Duyu test skoru bölümünde pinprick duyusu, sıcaklık, hafif dokunma, vibrasyon, pozisyon değerlendirilir. Her bir muayene bulgusu için patoloji saptanması halinde 1 puan verilir. Toplam skor 19 dur. 6-8 ise hafif, 9-11 ise orta, 12 ve üstü ise ciddi derecede nöropati olarak sınıflandırılır (38).

d. LANSS (The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) Nöropatik Ağrı Skalası: İki bölüm ve yedi maddeden oluşan bir ankettir. İlk bölümde hastanın ağrı semptomlarını sorgulayan 5 soru, ikinci bölümde ise allodini ve pinprick testini içeren duyu muayesine ait 2 soru bulunur. Her sorunun kendine ait bir puanlama sistemi vardır. Toplam skor 24 olup 12 puan ve üstü nöropatik ağrıyı düşündürür (39).

e. Total Nöropati Skoru: Total nöropati skoru semptom sorgulaması ve muayene bulguları dışında laboratuvar testlerini de içeren kapsamlı bir skorlama sistemidir. Duysal, motor, otonomik semptomlar, ağrı duyusu, vibrasyon duyusu, kas gücü, tendon refleksleri, vibrasyon hassasiyeti, sural sinir duysal amplitüdü ve peroneal sinir motor amplitüdü değerlendirilir. Her bir parametre 0-4 puan olarak belirli kriterlere göre puanlanır (40).

2.2.7.4. Elektromiyografi

EMG polinöropati tanısı için kullanılan en objektif yöntemlerden biridir.

Sinir iletim çalışmalarıyla duysal ve motor sinirlere ait iletim hızı, distal latans, amplitüd gibi bilgiler elde edilir. İğne EMG çalışmaları ile denervasyon potansiyelleri, motor ünite potansiyeli (MÜP) konfigürasyonu ve katılım paternine ilişkin bilgiler elde edilir. Birden fazla periferik sinirde sinir iletim çalışmaları yapılmalıdır. İncelemeler motor sinir iletimine ek olarak hem duysal hem de karma sinir iletim çalışmasını içermelidir. Motor ve duysal sinir iletim anormalliklerine ait özgül bir patern, lezyonu sinir ekseninde belirli yerlere lokalize etmek için yeterlidir. Elde edilen verilerle elektrofizyolojik tutulumun demiyelinizan veya aksonal; simetrik veya asimetrik, fokal veya yaygın, akut veya kronik olma durumu hakkında yorum yapılır (41).

Diyabetik polinöropati sıklıkla aksonal tutulumla seyreder. Ağırlıklı olarak duysal ve otonomik lifler tutulur. Motor sinir liflerinin tutulumu daha geri planda ve daha seyrektir. Alt ekstremitedeki sinirlerin daha fazla etkilenmesi nedeniyle tibial ve peroneal sinirlerde medyan ve ulnar sinirlere göre daha fazla anormal elektrofizyolojik bulgu saptanır (42).

Aksonal dejenerasyonda sinir iletim hızları normal veya normal ortalama değerlere oranla %10-30 civarında yavaş bulunur. Distal motor sinirin maksimal uyarımı ile beliren M cevabı, birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdünde küçülme meydana gelir. Duysal sinirlerde de aksonal dejenerasyon ve geniş çaplı sinir lif kaybına bağlı olarak duysal sinir aksiyon potansiyeli (DSAP) amplitüdü giderek azalır ve standart kayıtlama yöntemleri ile elde edilemez hale gelir (43,44).

EMG ile diyabetik nöropati değerlendirilmesinde güçlük oluşturan bazı durumlar mevcuttur.

Öncelikle EMG ince miyelinli ve miyelinsiz lifleri değerlendiremediği için, erken evredeki ince lif hasarını tespit edemez. Bu nedenle rutin sinir iletim çalışmalarının normal sonuçlanması polinöropati tanısını dışlamaz. Tip 2 DM başta olmak üzere polinöropati bulguları olan hastalar genellikle 50-60 yaşını aşmış bireylerdir. Motor sinir iletim değerleri alt limit civarında saptanabilir ve özellikle 60 yaşın üzerindekilerde alt ekstremitelerde DSAP amplitüdü çok küçülür veya elde edilemeyebilir. Bu bulguların diyabeti olan yaşlı bir hastada yaşa bağlı değişimlerden ayırt edilmesi her zaman kolay olmayabilir. Tip 2 DM hastalarında sıklıkla obezite mevcuttur. Bu durumda özellikle alt ekstremitelerde periferik sinirlerin uyartılması zorlaşır (44).

EMG ile elde edilen elektrofizyolojik bulgular diyabetik nöropati açısından spesifik değildir. Yine de tanı aşamasında klinik semptomlar ve nörolojik muayene bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde kıymetli bilgi verir.

2.2.7.5. Deri biyopsisi

Lateral malleolün 10 cm yukarısından veya spina iliaca anteriorun 20 cm aşağısından punch biyopsi ile 3 mm'lik bir örnek alınır, protein gene product (PGP)-

9,5 kullanılarak immünhistokimyasal boyama yapılır, immünfloresan veya konfokal mikroskop ile intraepidermal sinir lif yoğunluğu (İENFD) değerlendirilir (45).

Deri biyopsisi özellikle ince lif nöropatisini belirlemede kullanılan minimal invaziv bir tetkiktir. Yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada sensitivitesi %45-90, spesifitesi %95-97 olarak tespit edilmiştir (46).

2.2.7.6. Sinir biyopsisi

Periferik sinir biyopsisi oldukça az sayıdaki nöropati nedeninin tanısı için gereklidir ve diyabetik nöropatiyi teşhis etmek için rutinde kullanılması önerilmez (47). Sinir biyopsisinden bilgi verici sonuçlar alınabilmesi için işlemin uzmanlaşmış kişilerce yapılması ve materyalin bu konuda özelleşmiş laboratuvarlarda incelenmesi gerekir.

Biyopsi için en sık distal sural sinir kullanılmakla birlikte, süperfisyal peroneal sinir ve radyal sinirin el üzerindeki yüzeyel dalı da kullanılabilir.

İşlem sonrası görülebilecek yan etkiler lokal enfeksiyon, yara yeri iyileşmesinde güçlük, sinirin innervasyon alanında huzursuz edici his, duysal bozukluk olarak bildirilmiştir (47).

2.2.7.7. Mikronörografi

Periferik sinir içine tungstenden yapılmış mikroelektrotlar ile girilerek yapılan kayıtlama tekniğidir. Genellikle mikst sinirlerin distal bölümlerinde çalışılır. Mikroelektrodun ucu, bir sinir fasikülünü saran perinöral kılıfı delip sinir demetçikleri içine girdiği zaman aksiyon potansiyeli elde edilir hale gelir. Sinir fasikülü içindeki onlarca sinir liflerinin hepsinden birlikte bir aktivite kaydedilir ve buna multiünit aktivite denir. Bazen tek bir sinir lifinden kayıt elde edilebilir ve buna single ünit aktivitesi denir (48).

İncelenen bireylerin yaklaşık %10'unda birkaç gün süren geçici paresteziler meydana geldiği bildirilmiştir. Mikronörografi ile rutin EMG ile tespit edilemeyen ince liflerdeki etkilenme tespit edilebilir. Ancak bu konuda uzman bir hekim tarafından değerlendirme yapılmalıdır. Mikronörografi araştırmalar dışında çok fazla tercih edilmemektedir.

2.2.7.8. Kantitatif Duysal Test

QST ile vibrasyon, ısı ve ağrı duyularına ilişkin duyum eşikleri ve algılama bozuklukları çeşitli bilgisayar algoritmaları kullanılarak kantitatif olarak belirlenir. Hem kalın hem ince lif nöropati tespit edilmesinde kullanılabilir. Standardize edilmiş olması hata payını azaltır ancak yine de bazı dezavantajları bulunur. Bunlar az sayıda merkezde bulunan özel cihaz gerektirmesi, zaman alıcı olması, hasta uyumu gerektirmesidir (49). Bu nedenle kullanımı yaygın hale gelmemiştir.

2.2.7.9. Sempatik Deri Yanıtı (SDY)

Sudomotor fonksiyon sempatik sistem kontrolü altındadır. SDY arkının afferent yolunu periferik sinirlerin kalın miyelinli duyu lifleri, efferent yolunu sempatik pregangliyonik ve postgangliyonik ince sinir lifleri oluşturmaktadır. Elektrofizyoloji laboratuvarlarında kolay ve hızlı bir şekilde kaydedilebilen SDY son yıllarda otonom nöropatinin tespitinde kullanılmaktadır.

SDY öksürme, derin nefes alma gibi internal uyaranlarla da ortaya çıkarılabilir ancak rutinde genellikle periferik bir sinirin elektriksel uyarımı sonucu elde edilir (50). Böylece ekrin ter bezlerinin aktivitesiyle ilişkili deri elektriksel potansiyelinde oluşan refleks yanıt incelenmektedir. Aktif kayıt elektrodu ekrin ter bezlerinin fazla bulunduğu ayak tabanına veya avuç içine, referans elektrot ayak sırtına veya el sırtına bağlanır. Elektriksel uyarım ayaktan kayıtta posterior tibial sinire, elden kayıtta median sinire uygulanır. Uyarı süresi 0.1-0.2 ms, uyarı akımı 10-30 mA arasında olması önerilir. Uyarının sıklığı arttıkça SDY habitüe olur, amplitüd değerleri düşer ancak latans etkilenmez. Ayrıca her uyarıda farklı amplitüd ve morfolojide yanıt elde edilmesi söz konusudur. Bu nedenle sonuçların değerlendirilmesi konusunda bazı görüş farklılıkları oluşmuştur. Bazı çalışmacılar alınan yanıtları amplitüd ve latans açısından değerlendirirken bazı çalışmacılar sadece yanıt elde edilememe durumunu anlamlı kabul etmektedir (51).

2.2.7.10. Kantitatif Sudomotor Akson Refleks Testi (KSART)

Ciltte lokal bir alana yapılan asetilkolin iyontoforezi sonucu ortaya çıkan ter boşalım miktarı ölçülerek postgangliyonik sempatik liflerin fonksiyonu değerlendirilir. Sinir terminallerinden antidromik olarak gelen uyarı aksonun

dallanma noktasına ulaşır ve ortodromik olarak sinir terminallerinden terleme yanıtını oluşturan asetilkolin salınımına neden olur (52). Bu mekanizma akson refleksi aracılı ter üretimi olarak isimlendirilir. Standart test alanları ön kol, alt ekstremite proksimali ve distali ile ayak sırtı şeklinde belirlenmiştir (53). Özel ekipmanlar aracılığıyla ölçüm yapılır.

Testin normal bulunması, postgangliyonik sempatik sudomotor bütünlüğü belirtir. İnce lif nöropatisinde yanıt azalır veya kaybolur. KSART ile yapılan çalışmalar sudomotor disfonksiyonun ince lif nöropatisinin erken belirtilerinden olabileceğini ortaya koymuştur (54).

2.2.7.11. Neuropad

Neuropad testi sudomotor fonksiyonu değerlendiren metodolojik olarak basit bir tanı yöntemidir. Kobalt II klorür ve silis jeliyle oluşturulmuş patch ayak tabanında 1. metatars bölgesine yapıştırılır, 10 dakika beklenir. Sağlıklı ayakta 10 dakika içinde bandın rengi maviden pembeye döner (55). Bu sürenin 10 dakikadan uzun olması veya rengin hiç değişmemesi sudomotor disfonksiyonu gösterir.

Quattrini ve ark. yaptığı çalışmada testin sensitivitesi %86, spesifitesi %45 olarak belirtilmiştir (56). Papanas ve ark. yaptığı ve 104 tip 2 diyabet hastasını içeren çalışmada ise Diyabetik Nöropati İndeksi ile karşılaştırıldığında sensitivitesi %94.4, spesifitesi %69.7 olarak tespit edilmiştir (57). Uygulanması kolay bir testtir ancak spesifitesinin düşük olması dezavantaj oluşturmaktadır.

2.2.7.12. R-R İnterval Değişkenliği Testi

Kalbin ardışık atımları arasında zamansal değişiklikler olması R-R interval değişkenliği olarak adlandırılır. 1990 yılında Shahani ve ark. tarafından EMG cihazı kullanarak R-R interval değişkenliği ölçümünü sağlayan bir yöntem geliştirilmiştir (58). İstirahat, hiperventilasyon veya Valsalva manevrası sırasında, 1 dakika boyunca kalp ritmi kaydedilir. Ardışık atımlar arasındaki zaman farkı ölçülür. Hem istirahat hem hiperventilasyon için 1 dakikalık zaman aralığındaki R-R interval değişimi özel bir formülle hesaplanır.

Normal koşullarda bir dizi QRS kompleksi arasındaki en erken ve en geç beliren R-R intervali 100 ms ve daha uzun değişkenlik zamanı gösterir. Bu

değişkenlik diyabetik otonom nöropatide giderek azalır ve 100 ms'nin çok altına düşer. Yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda R-R interval değişkenliğinde azalmanın otonomik nöropatiyi göstermede duyarlı olduğu sonucuna varılmıştır. R-R interval değişkenliği, örneğin SDY'den çok daha önce anormal hale gelmektedir (48).

2.2.8. Tedavi

2.2.8.1. Glisemik Kontrol

Diyabetik hastalarda sürekli normogliseminin sağlanması ile motor, duysal ve otonom nöropati gelişmesi önlenebilir. Kan glukoz düzeyinin dalgalı seyri önlenmeli ve hiperinsülinizmden kaçınılmalıdır.

ADA 2017 rehberi önerilerine göre;

Tip 1 diyabet hastalarında normogliseminin olabildiğince erken sağlanması ile distal simetrik polinöropati ve kardiyovasküler otonomik nöropati gelişimi önlenebilir veya geciktirilebilir.

Tip 2 diyabet hastalarında normoglisemi sağlanması distal simetrik polinöropati gelişimini önleyebilir veya progresyonu yavaşlatabilir.

Tip 2 diyabet hastalarında diğer risk faktörlerinin kontrolüyle birlikte glisemik kontrolün hedeflenmesi kardiyovasküler otonomik nöropati gelişimini önleyebilir (9).

2.2.8.2. Risk faktörlerinin modifikasyonu

Yaşam tarzı değişiklikleri diyabetin kontrol altına alınmasında önemli bir yer tutar. Bunun yanında özellikle tip 2 diyabet hastalarında nöropatinin başlamasını ve progresyonunu önler.

Düzenli egzersiz yapılması, ideal kiloya ulaşılması, kan basıncı kontrolünün sağlanması, hiperlipidemiden kaçınılması, diyetin uygun şekilde düzenlenmesi, sigara kullanımından ve aşırı alkol alımından uzak durulması gerekmektedir (4).

2.2.8.3. Ayak bakımı

Diyabetli hastalarda ayak ülserleri ve ampütasyonu için en önemli risk faktörü periferik nöropatidir. Nöropatili hastalarda ayak bakımı yapılması komplikasyon riskinin azalmasına yardımcı olur.

Hastalar ayaklarını kuru veya çatlak deri, fissürler, parmak ve tırnaklardaki enfeksiyon belirtileri açısından yakından takip etmelidir. Hasta kontrollerinde düzenli ayak muayenesi yapılmalıdır (59).

2.2.8.4. Güvenlik

Diyabetik nöropatili hastalarda yürüyüş instabilitesi, denge kaybı ve düşme riski artmıştır. Bunun en önemli sebepleri propriyosepsiyon duyusunda kayıp, nöropatik ağrı, ortostatik hipotansiyon, ilaç yan etkileri olarak sayılabilir. Postüral kontrol ve yürüyüş üzerine yapılan 38 çalışma ve 883 diyabetik periferal nöropatili hastanın dahil edildiği sistematik derlemede bu durumların kontrolünün önemi vurgulanmıştır (60).

Diyabetik nöropatili olguların rehabilitasyon programı fizyoterapi, kinezyoterapi, denge ve yürüyüş eğitimlerini kapsamalıdır (61). Hastaların evde kendi uygulayabileceği egzersizler de sürece katkı sağlayacaktır. Evde düşme riskine karşı güvenli bir ortamın sağlanması önerilmelidir. Bu yaklaşımla ağrının azalması, düşme risklerinin önüne geçilmesi söz konusu olacağından sağlık bakım harcamalarının önemli ölçüde azalacağı öngörülmektedir.

2.2.8.5. Patogeneze Yönelik Tedaviler

Diyabetik nöropati patogenezine ışık tutan önemli gelişmeler olmasına rağmen diyabetik nöropatinin oluşum mekanizmaları üzerinden etkili, efektif tedavi seçenekleri hâlâ yeterli değildir. Patogeneze yönelik birçok tedavi araştırılmaktadır ancak bu tedavilere yönelik randomize klinik çalışmalarla elde edilen kanıtlar sınırlıdır (9).

a. Alfa lipoik asit

Alfa lipoik asit potent bir antioksidandır. 2012 yılında yapılan bir metaanalizde üç hafta süreyle 600 mg/gün dozunda intravenöz olarak verildiğinde

pozitif nöropatik semptomları azalttığı gösterilmiştir (62). İlacın intravenöz formu ülkemizde bulunmamaktadır. Alfa lipoik asitin oral formda 600, 1200 ve 1800 mg/gün dozlarda verilmesiyle yapılan bir çalışmada total semptom skorunda azalma olduğu görülmüştür (63). Bununla beraber oral formlarının nöropatik ağrı tedavisinde kullanılabileceğine ilişkin klinik veriler yeterli değildir (64). Alfa lipoik asidin bulantı, kusma, baş dönmesi gibi yan etkileri mevcuttur.

b. Diğer tedaviler

Sorbinil, ponalrestat, zololrestat, tolrestat, zenarestat, epalrestat, fidarestat, ranirestat gibi aldoz redüktaz inhibitörleri birçok klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Ancak etkileri sınırlı ve yan etkileri fazladır (65).

Benfotiamin türevleri, protein kinaz-C inhibitörleri, gamalinolenik asit antioksidanlar ile yapılan çalışmalar, klinik açıdan yeterli sonuçlar vermemiştir. Birçok molekülün etkinlik çalışmaları devam etmektedir (65).

2.2.8.6. Nöropatik Ağrı Semptomatik Tedavisi

Nöropatik ağrı tedavisi, diyabetik hastaların klinik durumları ve komorbiditeleri dikkate alınarak planlanmalıdır.

Nöropatik ağrının semptomatik tedavisinde ilk seçenek olarak pregabalin veya duloksetin tercih edilmelidir. Gabapentin hastaların komorbiditeleri ve potansiyel ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurularak başlangıç tedavide kullanılabilir. Trisiklik antidepresanlar nöropatik ağrı için de etkilidir, ancak yan etki riski yüksek olduğu için çok dikkatli tercih edilmelidir. Tramadol ve tapentadol gibi opioidlerin kullanılması bağımlılık ve diğer yan etkiler göz önüne alındığında, nöropatik ağrı tedavisinde birinci veya ikinci basamak ajan olarak önerilmemektedir (9).

Sistematik derlemelerden elde edilen sonuçlara göre nöropatik ağrı tedavisinde topiramat etkili bulunmamıştır (67). Yine Amerika Nöroloji Akademisi (AAN) rehberine göre lamotrijin, okskarbazepin, lakozamid, klonidin, meksiletin tedavileri nöropatik ağrıda etkisiz bulunmuştur (64).

a. Antikonvülzanlar

1. Pregabalin

Pregabalin δ-aminobutirik asidin (GABA) yapısal bir analoğudur. Voltaj duyarlı kalsiyum kanallarının alfa-2 delta alt ünitesi için yüksek potentli bir liganddır. Bu kalsiyum kanallarına bağlandıktan sonra, depolarizasyonla indüklenmiş kalsiyum akışını ve glutamat, noradrenalin ve substans P'yi de içerecek şekilde pek çok eksitatuar nörotransmitterin salımını azaltır. Antikonvülzan, analjezik ve anksiyolitik etkileri vardır (68).

Diyabetik nöropatik ağrıda 1.basamak tedavide yer alır. Ağrıyı azaltmadaki etkisi doz bağımlı olarak artar. Başlangıç dozu 75-150 mg/gündür. 3-7 günde 75 mg/gün artış yapılarak doz titre edilebilir. En iyi etki 300-600 mg/gün doz ile elde edilmiştir. Ancak 600 mg/gün dozda yan etki görülme ihtimali artar ve daha zor tolere edilir. En sık görülen yan etkileri baş dönmesi, sedasyon, periferal ödem, baş ağrısı ve kilo almadır. Böbreklerden atıldığı için böbrek yetmezliğinde GFR'ye göre doz ayarlaması yapılmalıdır (69).

2. Gabapentin

Gabapentin de pregabalin gibi voltaj duyarlı kalsiyum kanallarının alfa-2 delta alt ünitesi için liganddır. Genellikle 3x1 pozolojide kullanılır. 900 mg/gün dozda başlanıp yavaş titre edilerek 3600 mg/gün dozunda kullanılabilir (9). Yaygın yan etkileri baş dönmesi, periferal ödem, sedasyon ve ağız kuruluğudur.

b. Trisiklik antidepresanlar

Trisiklik antidepresanlar arasında en sık amitriptilin kullanılır. Amitriptilin monoamin gerialımını inhibe eder, muskarinik kolinerjik aktiviteyi inhibe eder, alfa1 adrenerjik reseptör fonksiyonlarını değiştirir. Hiperaljezi ve allodiniyi düzenleyen NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörlerini antagonize eder. Yan etkileri aritmi, ortostatik hipotansiyon, sedasyon, bulanık görme ve ağız kuruluğudur. Kalp yetmezliği, geçirilmiş miyokard infarktüsü, aritmi, ortostatik hipotansiyon, dar açılı glokom gibi komorbiditesi olan hastalarda kullanılmamalıdır. Yaşlı bireylerde kullanımında dikkatli olunmalıdır (70). 10-25 mg/gün dozunda başlanır. En iyi etki 25-100 mg/gün dozda elde edilmiştir (9).

c. Serotonin-norepinefrin gerialım inhibitörleri (SNRI)

1. Duloksetin

Duloksetin selektif serotonin ve norepinefrin gerialım inhibitörüdür. 30 mg/gün başlangıç dozudur. Diyabetik nöropatik ağrının tedavisinde 60-120 mg/gün dozlarında etkili olduğu birçok klinik çalışma ile gösterilmiştir (71). Uzun dönem yapılan çalışmalarda duloksetinin plaseboya göre plazma glukoz ve HbA1c düzeylerinde hafif derecede yükselmeye yol açtığı gösterilmiştir (72). Sık görülen yan etkileri mide bulantısı, baş dönmesi, uyku hali, iştah artışı, kabızlık ve seksüel disfonksiyondur. Karaciğer yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır.

2. Venlafaksin

Venlafaksin düşük dozlarda serotonin gerialımını, yüksek dozlarda norepinefrin gerialımını inhibe eder (29). Başlangıç dozu 37,5 mg/gündür. En iyi etki 75-225 mg/gün dozunda elde edilmiştir. Yaygın görülen yan etkileri mide bulantısı, dispepsi, baş dönmesi, uyku hali, seksüel disfonksiyondur (9).

d. Opioidler

Opioidlerin bağımlılık yapma ve kötüye kullanım potansiyeli nedeniyle son seçenek olarak tercih edilmelidir.

1. Tramadol

Tramadol şiddetli ağrıyı azaltmak için kullanılan zayıf bir opioid analjeziktir. μ-opioid reseptör agonistidir. Monoamin reuptake inhibisyonu yapar. Mide bulantısı, kusma, kabızlık, baş ağrısı ve uyku hali şeklinde yan etkileri vardır. Uzun süre kullanımıyla tolerans ve bağımlılık gelişmesi diğer opioidlere göre daha nadir görülür (73).

2. Tapentadol

Norepinefrin gerialım inhibitörü ve μ-opioid reseptör agonisti etkileri olan iki yönlü yeni bir analjeziktir. En yaygın yan etkileri; bulantı, baş dönmesi, uyuklama, kabızlık ve kusmadır (74).

e. Topikal tedaviler

1. Kapsaisin

C lifleri nörotransmitter olarak substans P maddesini kullanırlar. Kapsaisin C liflerindeki TRPV1 reseptörüne bağlanır ve substans P'yi açığa çıkarır. Tekrarlayan uyarımlarda substans P maddesi azalır, P maddesinin azalması ağrıda iyileşmeyi sağlar (75).

%0.075 kapsaisin kremin günde 3-4 defa uygulanması gerekir. Kapsaisin kremle 8 hafta tedavi edilen ağrılı nöropatili hastalarda anlamlı bir iyileşme görülmüştür. Tedavi 8 haftayla sınırlandırılmalıdır (76). Uygulama alanında yanma ve cilt irritasyonu şeklinde lokal yan etkileri olabilir.

2. Lidokain

Sodyum kanal blokörüdür. Nöropatik ağrı tedavisinde krem ve %5 patch şeklinde kullanımıyla ilgili çalışmalar mevcuttur. Etkisi diğer ilaçlara göre daha azdır. Allerjik reaksiyon, eritem şeklinde lokal yan etkileri olabilir (77).

f. Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS)

TENS yaygın kullanılan noninvaziv bir elektroanaljezi yöntemidir. Cilde yerleştirilen yüzeysel elektrotlar aracılığıyla sinir sistemine kontrollü ve düşük voltajlı elektrik akımı uygulanmaktadır. 2011 AAN Ağrılı Diyabetik Nöropati Tedavi rehberinde TENS tedavisinin muhtemel etkili olduğu bildirilmiştir (64). Yine 2011 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada TENS uygulanan diyabetik nöropati hastalarında tedavinin başlangıcından sonra 10. ve 20. günlerdeki VAS skorlarında TENS uygulanmayan gruba göre anlamlı düşüş olduğu tespit edilmiştir (78). TENS tedavisi diyabetik nöropatik ağrının semptomatik tedavisinde muhtemel etkili ve güvenli bir tedavi stratejisidir ancak yapılan çalışmalar uzun dönem etkililik hakkında yeterli bilgi vermemektedir (79).

2.3. İNCE LİF NÖROPATİSİ

2.3.1. Tanımı ve Genel Özellikleri

Periferik sinirler özelleşmiş fonksiyonlarına göre sınıflandırılmıştır. En hızlı ileten ve en kalın olanlar A tipi lifler, daha yavaş iletenler B tipi lifler, en yavaş ileten ve ince olanlar C tipi liflerdir. Bu liflerin özellikleri Tablo 2'de belirtildiği gibidir.

İnce lif nöropatisinde selektif veya baskın olarak ince miyelinli A-δ ve miyelinsiz C liflerinin tutulumuna bağlı duysal veya otonomik semptomlar görülür (80). İnce lif nöropatisi; distal simetrik ağrı ve duysal semptomlarla seyreden hastalıkların ayırıcı tanısında teşhis oranı giderek artan önemli bir hastalıktır. 2013 yılında Hollanda'da yapılan bir çalışmada ince lif nöropatisi insidansı 11.73/100.000 kişi/yıl, prevalansı 52.95/100.000 kişi/yıl olarak saptanmıştır (81).

Tablo 2. Periferik Sinir Lifi Tipleri

Periferik sinir tipi	**Çap/Miyelin**	**İleti hızı**	**Fonksiyonları**
A tipi			
Alfa (A-α)	12-21 µ/var	80-120 m/s	Ekstrafüzal kas liflerinin motor innervasyonu ve propriyoseptif duyuyu sağlar.
Beta (A-β)	6-12 µ/var	35-75 m/s	Dokunma, basınç ve vibrasyon duyularını iletir.
Gama (A-γ)	3-6 µ/var	15-30 m/s	İntrafüzal kas liflerinin motor innervasyonunu sağlar.
Delta (A-δ)	1-5 µ/var	5-30 m/s	Keskin ve yoğun ağrı, dokunma ve ısı (soğuk) duyularını taşır.
B tipi			
	1,5-3 µ/var	3-15 m/s	Pregangliyonik sempatik lifleri oluşturur.
C tipi			
	0,2-1,5µ/yok	1-2 m/s	Yaygın ve derin ağrı, sıcaklık duyularını taşır. Postgangliyonik sempatik lifleri oluşturur.

2.3.2. Patogenez

Birçok genetik ve kazanılmış hastalık ince lif nöropatisi ile ilişkili olmasına rağmen ince lif dejenerasyonunun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. İnce lif nöropatisi sinir lifi terminallerinin dejenerasyonuna bağlı gelişebilir. Bazen de patolojik süreç herhangi bir dejeneratif değişiklik olmaksızın hipereksitabiliteye bağlı olabilir.

İskemi, sitokinler, diğer immünolojik faktörler ve oksidatif stresin patogenezde rolü olduğu düşünülmektedir (82). Özellikle diyabet ve bozulmuş glukoz intoleransı ilişkili nöropatide oksidatif stres ve iskemi önemli rol oynar.

2.3.3. Klinik

Kronik ve özellikle yanma şeklinde olan ağrı genelde ince lif nöropatisini düşündüren semptomlardan biridir. Hastalar ağrıyı keskin, batıcı, acı veren şekilde soğuk, zonklayıcı, sızlayıcı, elektrik çarpar gibi şeklinde tanımlayabilir. Şikayetler herhangi bir uyarıya bağlı olmaksızın ortaya çıkabildiği gibi bazen de sıcağa-soğuğa maruz kalma, basınç sonrası da başlayabilir (83). Karıncalanma, uyuşma hissi, kramp, kaşınma hissi eşlik eder. Şikayetler geceleri kötüleşir ve hastanın uyku kalitesini etkiler.

Parestezi (iğnelenme, karıncalanma, yanma, keçeleşme gibi sübjektif duyular) allodini (normalde ağrı uyandırmayan bir uyaranın ağrıya sebep olması), hiperaljezi (ağrılı uyaranlara karşı aşırı duyarlılık), soğuk-sıcak gibi termal duyuların algılanmasının azalması veya kaybı, ayaklar sıcak bile olsa soğuk hissetme, pinprick duyusu kaybı, huzursuz bacak sendromu diğer duysal semptomlardır (84).

Ekzokrin bezlerdeki (tükrük, lakrimal, ter bezleri) veya organ düz kaslarındaki (kan damarları, gastrointestinal sistem, mesane, iris) C liflerinin etkilenmesine bağlı otonomik semptomlar görülür. Ter, gözyaşı ve tükrük üretiminde azalma veya artma, göz ve ağız kuruluğu, yüzde flushing, ciltte diskolorasyon, akrosiyanoz, seksüel disfonksiyon, kabızlık, diyare, gastroparezi, idrar retansiyonu, inkontinans, akomodasyon güçlüğüne bağlı bulanık görme, ortostatik hipotansiyon, hipertansiyon ve çarpıntı şeklinde belirti ve bulgular olabilir (85).

İzole ince lif nöropatisi olgularının hemen çoğunda yakınma nöropatik ağrıyken, dokunma duyusunda, dengede, kuvvette anormallik olmaz, derin tendon refleksleri elde edilir. Eğer bu belirti veya bulgulardan en az birinde tutulum varsa kalın ve ince liflerin birlikte etkilendiği mikst tip bir nöropatiden söz etmek gerekir.

İnce lif nöropatisi olan hastaların çoğunda alt ekstremite distallerinde daha belirgin olan, zamanla daha proksimale ve üst ekstremitelere ilerleyen eldiven çorap tarzında simetrik duysal belirtiler olur (86). Uzunluğa bağlı ince lif nöropatisi şeklinde isimlendirilir. Daha az görülen uzunluk bağlı olmayan tipinde ise nöropatik ağrı ve duysal belirtiler yüzde, proksimal ekstremitelerde veya gövdede gezici veya yama tarzında, asimetrik, aralıklı şekilde olur (87). Kalın lif nöropatisi de uzunluğa bağımlı olmayan bir klinik gösterebilir ancak kalın lif nöropatisinde şikayetler kalıcıdır ve migrasyon göstermez.

2.3.4. Etyoloji

İnce lif nöropatisi edinsel ve kalıtsal nedenlere bağlı oluşabilir. Bazen de nedeni belirlenemez ve idiyopatik olarak adlandırılır. İnce lif nöropatisi ile ilişkili hastalığın tespit edilmesi potansiyel tedavi edilebilir nedenlerin saptanması açısından önemlidir ancak birçok hastaya geleneksel nörolojik incelemelerle tanı koyulamaması nedeniyle tanı süreci yüksek sağlık giderlerine sebep olmaktadır (88). Sık görülen ve tedavi edilebilir nedenlerin bilinmesi ve bunlara yönelik incelemelerin yapılması faydalı olacaktır. Otoimmün hastalıklar, sodyum kanal gen mutasyonları, glukoz intoleransı, DM, vitamin B12 eksikliği en sık tespit edilen sebeplerdir (89). DM ince lif nöropatisinin ana metabolik nedenlerinden biridir. İnce lif nöropatisi olan hastaların %4.5-31'i diyabet hastasıdır. Diyabetik hastalarda nöropatik ağrı ve otonomik disfonksiyon ince lif nöropatisini düşündürür. Glukoz intoleransı ve metabolik sendrom da ince lif nöropatisi ile ilişkilidir. Glukoz intoleransı ince lif nöropatisi olan hastaların %15'ini oluşturur. İnce lif nöropatisine sebep olan hastalıklar ve bu hastalıkların tanısı için kullanılabilecek tetkikler Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. İnce Lif Nöropatisi Etyolojisi ve Etyolojik Tetkikler

Etyoloji	**Etyolojik Tetkikler**
Diyabet-Prediyabet	Açlık kan glukozu, HbA1c, OGTT
Metabolik ve hormonal hastalıklar	Vitamin B12, folat, homosistein düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, serum lipid düzeyleri
Sarkoidoz	Serum ACE düzeyi, Toraks BT
Sjögren sendromu	SS-A, SS-B, Schirmer testi, tükrük bezi biyopsisi
SLE	ANA, anti-dsDNA, anti-Sm antikor, antifosfolipid antikorlar, sedimentasyon, CRP
Çölyak hastalığı	Anti-gliadin antikor, anti-endomisyum antikor, anti-doku transglutaminaz antikor
Fabry hastalığı	Serum α-galaktozidaz düzeyi, GLA mutasyon analizi
HIV/AIDS	Anti HIV antikoru, HIV virüs yükü, CD4 sayısı
Kriyoglobulinemi	Hepatit C antikor ve PCR, kriyoglobulinler
Paraneoplastik sendromlar	Onkonöronal antikorlar
Primer sistemik amiloidoz	Serum ve idrar protein elektroforezi, kantitatif immünglobulin düzeyleri, doku biyopsisi (yağ, rektal, deri, diğer etkilenen organlar)
Familyal amiloidoz	Transtiretin gen mutasyonu, biyopsi ile amiloid depozitleri gösterilmesi
Sodyum kanalopatileri (Nav 1.7, Nav 1.8)	Genetik testler: *SCN9A*, *SCN10A*

Sebebi belirlenemeyen grup hastaların yaklaşık olarak %50'sini oluşturur (80). DM, glukoz intoleransı, Sjögren sendromu gibi bazı hastalıklarda başlangıçta sebep bulunamasa bile yıllar sonra ortaya çıkabilir. Devigili ve ark. yaptığı bir çalışmada 67 hastanın %41'inde altta yatan neden bulunamamıştır ancak bu hastalar 2 yıl sonra değerlendirildiğinde 4 hastada DM, 2 hastada glukoz intoleransı ve 1 hastada Sjögren hastalığı tespit edilmiştir (90).

2.3.5. Tanı

İnce lif nöropatisi olan hastaların değerlendirilmesi ve tanı süreci diğer nöropatilere göre daha zordur. Tanı için çoğu zaman rutin testlerin dışında, özellikli testler gereklidir.

Yüzeyel, derin ve kortikal duyu muayenesi, motor muayene, refleks muayenesi, otonom sistem muayenesi, genel fiziki muayene yapılmalıdır. İnce lif nöropatisinde hipoaljezi/analjezi, termohipoestezi/termoanestezi gibi negatif ve/veya parestezi, hiperaljezi, allodini gibi pozitif belirtiler olabilir (91). Hastaların çoğunda ayak cildinde kuruma, deride renk değişikliği gibi otonomik tutuluma ait muayene bulguları saptanabilir. İzole ince lif nöropatisi olgularının hemen çoğunda dokunma duyusunda, dengede, kuvvette anormallik olmaz, derin tendon refleksleri elde edilir. Ancak kalın lif nöropatisinin eşlik ettiği DM gibi hastalıklarda kalın lif nöropatisine ait nörolojik muayene bulguları da elde edilebilir (87).

Laboratuvar testleri etyolojide mevcut olan hastalığı tespit etmede önemlidir. İnce lif nöropatisinin en yaygın sebebi diyabet olup; diyabet ve bozulmuş glukoz toleransını tespit etmek için açlık kan glukozu, HbA1c ve OGTT çalışmaları yapılır. Hastalıklara yönelik gerekli laboratuvar testleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Periferik nöropatilerin tanısında ve ayırıcı tanısında en sık kullanılan nörofizyolojik çalışmalar sinir iletim incelemeleridir. Ancak sinir iletim çalışmaları ile ön planda kalın miyelinli sinir liflerine yönelik inceleme yapılabilir. Başlıca ince sinir liflerini tutan nöropatilerde sinir iletim çalışmaları normal sonuçlanır (92). Bu nedenle ince lif nöropatisinin tespiti için duyarlılık ve özgünlüğü farklı olan birçok tanı yöntemi kullanılmaktadır.

Nosiseptif uyandırılmış potansiyellerin ince lif nöropatisini tespit etmede duyarlılığı yüksektir. Lazer, kontakt ısı veya intraepidermal elektrik stimülasyonları kullanılarak A-δ ve C lifleri selektif olarak uyarılır, uyarı serebral kortekse iletilir ve skalp üzerinden yapılan kayıtlama ile uyarılmış potansiyellere ait yanıtlar elde edilir. Latans ve amplitüd ölçümü ile değerlendirme yapılır (93). Duyarlılığı yüksek olmasına rağmen EMG cihazlarına özel uyarıcıların eklenmesini gerektirdiği için kullanımı sınırlıdır. Sempatik deri yanıtları, R-R interval değişkenliği gibi testler otonom tutulumun tespiti açısından yardımcı olabilir.

Deri biyopsisi intraepidermal sinir liflerini inceleyerek ince lif nöropatisinin tespitinde kullanılabilen minimal invaziv bir tetkiktir. İnce lif nöropatilerinin tanısında %90 duyarlılığa ve %95-97 özgüllüğe sahip olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (46). Bu nedenle elektrofizyolojik incelemelerin çoğu kez normal kaldığı ince lif nöropatilerinde altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir (90). Ancak invaziv ve komplike bir yöntem olması nedeniyle günlük pratikte kullanımı sınırlıdır.

QST; hem kalın hem de ince liflere yönelik inceleme yapma imkânı sağlayan bir yöntemdir. QST ile vibrasyon, ısı ve ağrı duyularına ilişkin duyum eşikleri ve algılama bozuklukları çeşitli bilgisayar algoritmaları kullanılarak kantitatif olarak belirlenir. Özellikle objektif klinik ve elektrofizyolojik bulguları olmayan ağrılı ince lif nöropatisi olgularında C ve A-δ liflerinin fonksiyon bozukluklarının ortaya konmasında önemli bir tetkiktir.

KKM; kornea tabakalarını in vivo olarak görüntüleme imkânı sunan non invaziv bir tetkiktir. Esas olarak kornea patolojilerinin tespitinde kullanılır. Kornea innervasyonu A-δ ve C lifleri ile sağlanmaktadır. KKM ile bu liflerin bulunduğu kornea tabakaları da incelenebilir, bu nedenle son yıllarda ince lif nöropatisinin tanısında kullanılmasıyla ilgili çalışmalar yapılmaktadır (94). Bu tanı yöntemi bir sonraki bölümde ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

2.3.6. Tedavi

İnce lif nöropatisi tedavisi 3 başlık altında incelenebilir (95): Nöropatik ağrı ve otonomik semptomlara yönelik semptomatolojik tedavi ve eğer saptanabilirse altta

yatan hastalığın tedavisi yapılmalıdır. Nöropatik ağrı rehberlerine uygun tedavi modaliteleri belirlenir. İnce lif nöropatisinde görülen nöropatik ağrı tedavisi için özelleşmiş tedavi rehberi bulunmamaktadır (96). İnce lif nöropatisinde sık rastlanan ortostatik hipotansiyon, gastroparezi, erektil disfonksiyon gibi otonomik semptomların farmakolojik ve non-farmakolojik tedavilerle kontrol altına alınması önemlidir. Kan şekeri regülasyonu, eksik saptanan vitamin ve minerallerin replasmanı, toksik ajanların eliminasyonu, enfeksiyonların tedavisi saptanan etyolojiye göre planlanır.

2.4. KORNEAL KONFOKAL MİKROSKOPİ

2.4.1. Kornea Anatomi ve Histolojisi

Kornea göz küresinin ön bölümünde yer alan kalın, saydam ve avasküler yapıdır. Göz küresinin ön 1/6'sını oluşturur. Yoğun bağ dokusu içerir, göze gelen ışığın ilk ve en çok kırıldığı bölgedir (97).

Kornea önden arkaya doğru 5 tabakadan oluşur (98) (Şekil 1):

2.4.1.1. Kornea Epiteli

Konjonktivanın devamıdır, korneayı önden örter, çok katlı yassı nonkeratinize epitel yapısındadır. Poligonal yüzeyel hücreler, kanatsı hücreler ve bazal hücrelerden oluşur. Rejenerasyon yeteneği bulunur.

2.4.1.2. Bowman Membranı

Epitel tabakasını alttaki bağ dokusuna bağlar. Tip-I kollajen liflerinden oluşmuştur. Rejenerasyon yeteneği yoktur. Aselüler yapıdadır. Miyelinsiz C tipi sinir liflerini içerir.

2.4.1.3. Stroma

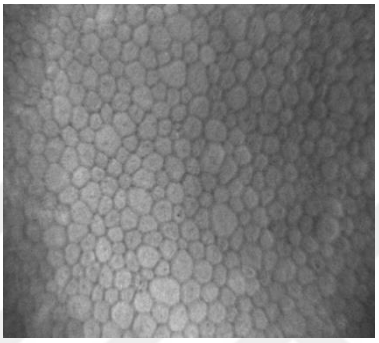
Korneanın en kalın tabakasıdır. Keratosit, ekstraselüler matriks proteinleri, Tip-I ve Tip-V kollajen liflerini içerir. Travma ve deformasyona karşı dirençlidir. İnce miyelinli A-δ lifleri de bu katmanda yer almaktadır.

2.4.1.4. Descement Membranı

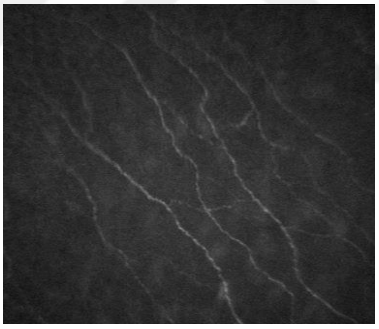
Descement membranı stromanın arka yüzünü örten ince saydam ve homojen bir tabakadır. Tip-VIII kollajen içerir.

2.4.1.5. Kornea Endoteli

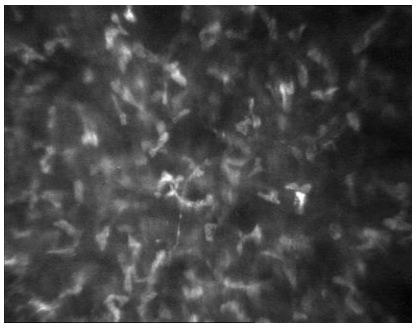
Korneanın en içte bulunan tabakasıdır. Tek tabaka heksagonal hücrelerden oluşur.



a. Kornea epiteli-Kanatsı hücreler



b. Subbazal sinir tabakası



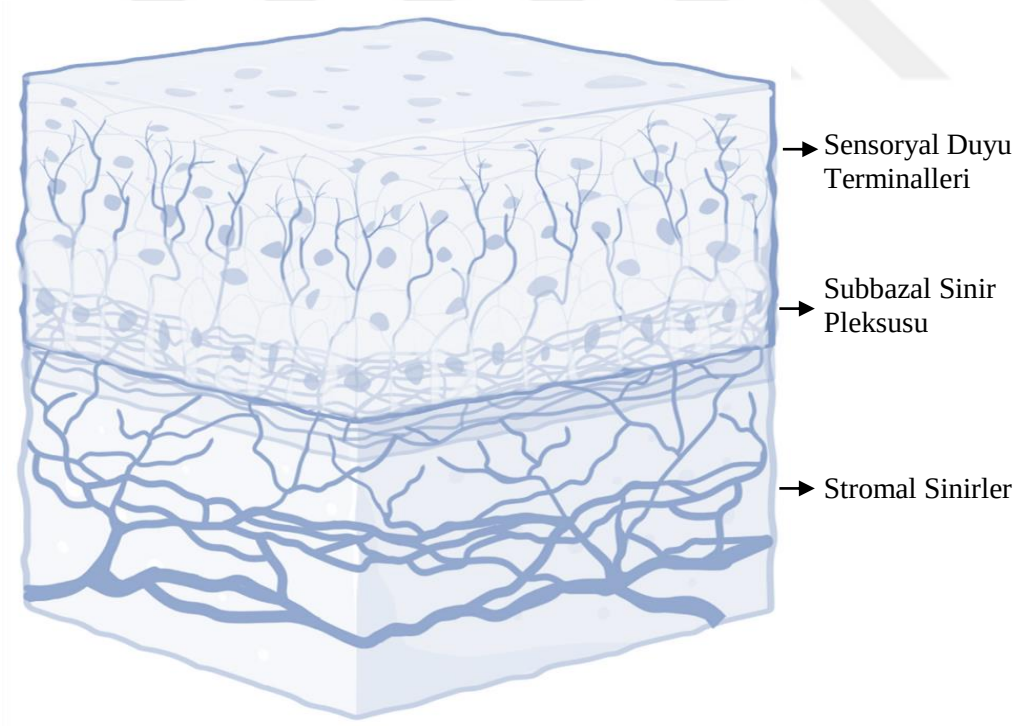
c. Stroma

Şekil 1. Kornea Hücre Tabakaları

2.4.2. Kornea İnnervasyonu

Kornea avasküler olmasına rağmen sinir yönünden zengin bir dokudur. Hem ince miyelinli ve miyelinsiz sinir terminallerini hem de mekanik, kimyasal, sıcaklık uyarılarını algılayan duysal reseptörleri içerir. Göz yaşı üretimi ve göz kırpma refleksinde rol alırlar. Sinirlerdeki herhangi bir etkilenme gözyaşı salgısını ve oküler yüzey sağlığını etkileyebilir. Göz travması veya cerrahi sonrası epitelyal bütünlük ve yara iyileşmesi açısından da korneal innervasyon önemlidir (99).

Kornea n. trigeminalisin oftalmik dalından köken alan nazosiliyer sinirin uzun siliyer sinir dalı aracılığıyla innerve olur (100). Uzun siliyer sinir korneaya girmeden daha küçük dallara ayrılır. Korneaya stromanın 1/3 ortasından girip 1-2 mm sonra miyelinlerini kaybederler. Radyal olarak ve kornea yüzeyine paralel olarak seyredip, ardından Bowman tabakasını penetre edip epitel ve Bowman tabakası arasına ilerleyerek subbazal (subepitelyal) sinir pleksusunu oluştururlar, kanat hücreleri seviyesinde sonlanım gösterirler (98). Stroma içinde kalan bazı sinirler de stromal sinirleri oluşturur, daha kalın sinir liflerinden oluşurlar (Şekil 2).



Şekil 2. Kornea İnnervasyonu

2.4.3. Genel Özellikleri

Kornea saydam olması nedeniyle in vivo muayenesi zor olan bir yapıdır. Konvansiyonel biyomikroskop ile yapılan muayenede çözünürlük düşüktür. Marvin Minsky 1955 yılında başladığı çalışmalarla konfokal mikroskopi tekniğini tarif etmiştir (101). Yıllar içinde tekniğin geliştirilmesiyle birlikte son 20 yılda kullanıma giren KKM, kornea dokusunun tüm katmanlarının in vivo olarak hücresel düzeyde incelenmesine imkân sağlayan bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Kornea 400-600x büyütülerek ve 1-2 mm'lik yüksek çözünürlükte incelenir (102).

2.4.4. Çalışma Prensibi

Tekniğin iki temel unsuru noktasal aydınlatma sağlayacak bir ışık kaynağı bulunması ve görüntüyü oluşturmak için dokunun taranmasıdır. Konfokal, kelime anlamı olarak "ortak odaksal nokta" anlamına gelir, aydınlatma (kondansör) ve gözlem (objektif) sistemleri tek bir noktaya odaklanmaktadır (103). Dokudaki tek bir nokta, bir noktasal ışık kaynağı ile optimal olarak aydınlatılır ve aynı anda bir noktasal dedektör ile görüntülenir. Tek bir noktaya odaklanarak, bir defada sadece tek bir kesit görüntülenebildiği için çok küçük bir alanda maksimum çözünürlüğe ulaşılır (104).

Tandem tarayıcı, kesit (yarıklı) tarayıcı ve laser tarayıcı konfokal mikroskop şeklinde çeşitleri mevcuttur. En son geliştirilen laser tarayıcı mikroskopun diğer tekniklere göre birçok üstünlüğü mevcuttur.

Konfokal mikroskobun en önemli dezavantajı görüntüleme alanının çok küçük olmasıdır. Diğer bir dezavantajı da görüntülemede aynı alanın tekrar muayene edilmesinin ve ölçümlerinin yapılmasının çok zor olmasıdır.

2.4.5. Kullanım Alanları

Korneada hücresel değişiklik, ödem ve skar oluşumuna neden olan hastalıklar, korneanın yapısal hastalıkları KKM ile saptanabilir ve takibi yapılabilir:

-Bakteriyel, fungal, parazitik ve viral keratitler

-Keratokonus

-Kornea distrofileri

-Kornea travmaları

-Kornea ülserleri

-Kontakt lense bağlı kornea değişiklikleri

-Kuru göz sendromu

-Korneada ilaçlara ve diğer maddelere karşı oluşan birikimler

-Kornea cerrahisi sonrası değerlendirmede KKM önemli bulgular verir (105).

KKM ile sistemik hastalıkların kornea tabakalarında ve sinir liflerinde oluşturduğu değişiklikler de saptanabilir (106):

-DM

-Diyabetik nöropati ve ince lif nöropatisine yol açan diğer hastalıklar

-Parkinson hastalığı, multipl skleroz, amyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarda kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (107).

2.4.6. Korneal Sinirlerin Görüntülenmesi

Normal korneal sinir lifi morfolojisi sağlıklı kontrollerde ışık, elektron mikroskobu ve konfokal mikroskop kullanılarak birçok çalışma ile araştırılmıştır (108).

Epitel içine doğru uzanan sinirler çok küçük oldukları için konfokal mikroskop ile net görüntülenemez. Schwann hücre kılıfı ile çevrelenmiş subbazal sinir demetleri çok daha kolay görüntülenebilir bu nedenle KKM ile kornea sinirlerinin analiz edilmesi için subbazal sinir lifleri kullanılır (109). KKM ile görüntü alınması sonrasında otomatik veya yarı otomatik olarak analiz için geliştirilen bilgisayar programları ile subbazal sinirlerle ilgili bazı parametreler elde edilir. Bunlar (110):

Kornea sinir lifi yoğunluğu-Corneal nerve fiber density-CNFD: Görüntü alanı tarafından bölünen çerçevede milimetrekare başına düşen ana sinir lifi sayısını göstermektedir. Birimi n/mm²'dir.

Kornea sinir lifi dallanma yoğunluğu-Corneal nerve branch density-CNBD: Görüntü alanı tarafından bölünen çerçevede milimetrekare başına düşen ana sinir lifi dalı sayısını göstermektedir. Birimi n/mm²'dir.

Kornea sinir lifi total dallanma yoğunluğu-Corneal nerve total branch density- CTBD: Görüntü alanı tarafından bölünen çerçevede milimetrekare başına düşen toplam ana sinir lifi dalı sayısını göstermektedir. Birimi n/mm²'dir.

Kornea sinir lifi uzunluğu-Corneal nerve fiber length-CNFL: Görüntü alanı tarafından bölünen çerçevede milimetrekare başına düşen ana sinir liflerinin ve dallarının toplam uzunluğunu göstermektedir. Birimi mm/mm²'dir.

Kornea sinir lifi alanı-Corneal nerve fiber area-CNFA: Görüntü alanı tarafından bölünen çerçevede milimetrekare başına düşen ana sinir lifi alanını göstermektedir. Birimi mm²/mm²'dir.

Kornea sinir lifi genişliği-Corneal nerve fiber width-CNFW: Görüntü alanı tarafından bölünen çerçevede milimetrekare başına düşen ana sinir lifi genişliğini göstermektedir. Birimi mm/mm²'dir.

Corneal nerve fractal dimension-CFracDim: Korneal sinirlerin yapısal karmaşıklığının ölçüsünü gösterir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA VE GÖNÜLLÜLERİN SEÇİMİ

Araştırma için Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan onay alındı (31.03.2021/E1-21-1693) (Ek 1). Araştırma, Nisan 2021-Ekim 2021 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde yapılmıştır.

Araştırmaya, Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji polikliniklerine başvurup, anamnez ve muayene bulguları ile diyabetik nöropati düşünülen, polinöropati protokolünde EMG tetkiki için nörofizyoloji laboratuvarına yönlendirilen ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu ile bilgilendirilip (Ek 2), araştırmaya katılmayı kabul eden DM tanılı hastalar ve hiçbir hastalığı olmayan sağlıklı bireyler dahil edilmiştir.

Hasta grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri:

-DM tanısı almış olmak

-18-65 yaş arasında olmak

-Nöropatik ağrı yakınması ya da otonom semptomları olmak

-Araştırmaya katılmayı kabul etmiş olmak

Hasta grubunun çalışmadan dışlanma kriterleri:

-18 yaşından küçük olmak

-65 yaşından büyük olmak

-Polinöropatiye neden olabilecek başka bir hastalık, madde ve ilaç kullanımı olmak

-Malignite varlığı ve/veya kemoterapi tedavisi alıyor olmak

-KKM tetkikini etkileyebilecek göz hastalığı, geçirilmiş korneal operasyon öyküsü olmak

-Araştırmaya katılmayı kabul etmemek

Kontrol grubuna dahil etme kriterleri:

-18-65 yaş arasında olmak

-Nörolojik, oftalmolojik ve sistemik yakınması ve hastalığı olmamak

3.2. KLİNİK DEĞERLENDİRME

Çalışmaya dahil edilen hastaların anamnezleri alındı, nörolojik muayenesi yapıldı. Yaş ve cinsiyet açısından değerlendirildi. Diyabet tipi, diyabet tanı süresi, nöropatik ağrı varlığı süresi, kullandığı ilaçlar sorgulandı. Boy ve ağırlık değerleri ölçülerek vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Kan glukozu ve HbA1c düzeyleri ölçüldü (Ek 3).

Çalışmaya dahil edilen kontrol grubundakiler yaş ve cinsiyet açısından değerlendirildi. Boy ve ağırlık değerleri öğrenilerek VKİ hesaplandı. Kan glukozu ve HbA1c düzeyleri ölçüldü.

Çalışmaya dahil edilen bireyler 3 gruba ayrıldı:

1.DM'si olan ve elektrofizyolojik tanı kriterlerine göre aşikar polinöropati saptanan hastalar (Grup 1)

2.DM'si olan ve elektrofizyolojik tanı kriterlerine göre aşikar polinöropati saptanmayan ancak nöropatik ağrı yakınması veya otonom semptomları olan hastalar (Grup 2)

3.Sağlıklı bireyler (Grup 3)

Hasta grubuna nöropatik ağrıyı ve otonomik disfonksiyonu değerlendirmek açısından anketler uygulandı. Bu anketler DN4 Anketi (Ek 4), LANSS Nöropatik Ağrı Skalası (Ek 5) ve SCOPA-AUT (Scales for outcomes in Parkinson's disease-Autonomic Dysfunction) (Ek 6) olarak belirlendi.

DN4 Anketi: Bu ankette ağrının karakteristiği ile ilgili yanma, ağrılı soğukluk, elektrik çarpması, kaşınma, karıncalanma, iğnelenme, uyuşma semptomları sorgulanır. Yapılan nörolojik muayene bulguları ile de dokunma ve ağrı hipoestezisi

ve dokunma ile ortaya çıkan allodini saptanır. 4 puan ve üstü değerler nöropatik ağrı lehine değerlendirilir.

LANSS Nöropatik Ağrı Skalası: İki bölümden oluşur. İlk bölümde hastanın ağrı semptomları, ikinci bölümde ise allodini ve pinprick testini içeren duyu muayenesi değerlendirilir. Toplam skor 24 olup 12 puan ve üstü nöropatik ağrıyı düşündürür.

SCOPA-AUT: Esas olarak Parkinson hastalığındaki otonomik semptomları kapsamlı olarak tarayan 23 soruluk bir ankettir. Bu ankette son bir ay içindeki gastrointestinal, üriner, kardiyovasküler, termoregulatuar, pupillomotor ve seksüel fonksiyonlar sorgulanır. Her bir soru için "hiçbir zaman, bazen, düzenli olarak ve sıklıkla" şeklinde seçenekler bulunmaktadır. Cevaplar sırasıyla 0'dan 3'e kadar puanlanıp toplam skor hesaplanır.

3.3. ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELEME

Hasta ve kontrol grubuna Nöroloji Kliniği Klinik Nörofizyoloji Laboratuvarında polinöropati protokolüne uygun olarak elektromiyografik inceleme yapıldı. Tüm incelemeler Keypoint 4 kanallı EMG cihazı (Medtronic, Skovlunde, Danimarka) ile yapılmıştır.

Motor sinir iletim incelemelerinde 5Hz-10kHz filtreleme ve 5 ms/div süpürme zamanı, uyarı zamanı 0,2 ms ve uyarı frekansı 1 Hz idi. Duysal sinir iletim incelemelerinde, filtre aralığı 20Hz-2kHz, süpürme zamanı 1 ms/div, uyarı zamanı 0,2 ms ve uyarı frekansı 1 Hz idi.

Hastalarda önce, üst ekstremitede; sağ median ve sağ ulnar sinirlerin motor ve duysal iletim çalışmaları, alt ekstremitede; bilateral tibial bilateral peroneal sinirlerin motor iletim çalışmaları ve bilateral sural sinir duysal iletim çalışması yapıldı. Motor iletim çalışmalarında; motor distal latansı, motor iletim hızı, BKAP amplitüdü ve F dalga latansı ölçümleri yapıldı. Duysal iletim çalışmalarında ise; DSAP amplitüdü ve duysal iletim hızı ölçümleri yapıldı. Duysal sinir iletimleri antidromik olarak çalışıldı, 8-10 yanıtın averajı alındı.

Median sinir duysal iletim çalışmaları için kayıt elektrodu 2. parmağa yerleştirildi, bilek seviyesinde orta hattan uyarı verildi. Ulnar sinir duysal iletim

çalışmaları için kayıt elektrodu 5. parmağa yerleştirildi, bilek seviyesinde fleksor carpi ulnaris tendonu lateralinden uyarı verildi. Sural sinir duysal iletim çalışmaları için kayıt elektrodu lateral malleolün arkasına yerleştirildi, kayıt elektrodunun 10-12 cm proksimalinden baldır posterolateralinden uyarı verildi.

Median sinir motor iletim çalışmaları için kayıt elektrodu abductor pollicis brevis kasının en şişkin kısmına yerleştirildi. Median sinir distalde bilek seviyesinde orta hattan ve proksimalde antekübital bölgede biceps brachii tendonu medialinden uyarıldı. Ulnar sinir motor iletim çalışmaları için kayıt elektrodu abductor digiti minimi kasının en şişkin kısmına yerleştirildi. Ulnar sinir distalde fleksor carpi ulnaris tendonu lateralinden, proksimalde ulnar oluğun 2-3 cm altından uyarıldı.

Peroneal sinir motor iletim çalışmaları için kayıt elektrodu ekstensor digitorum brevis kasının en şişkin kısmına yerleştirildi. Peroneal sinir distalde ayak bileğinde orta hattan, proksimalde fibula başı hemen altından uyarıldı. Posterior tibial sinir motor iletim çalışmaları için kayıt elektrodu abduktor hallusis kası en şişkin kısmına yerleştirildi. Posterior tibial sinir distalde medial malleolün arkasından, proksimalde popliteal fossa orta hattının hemen medialinden uyarıldı.

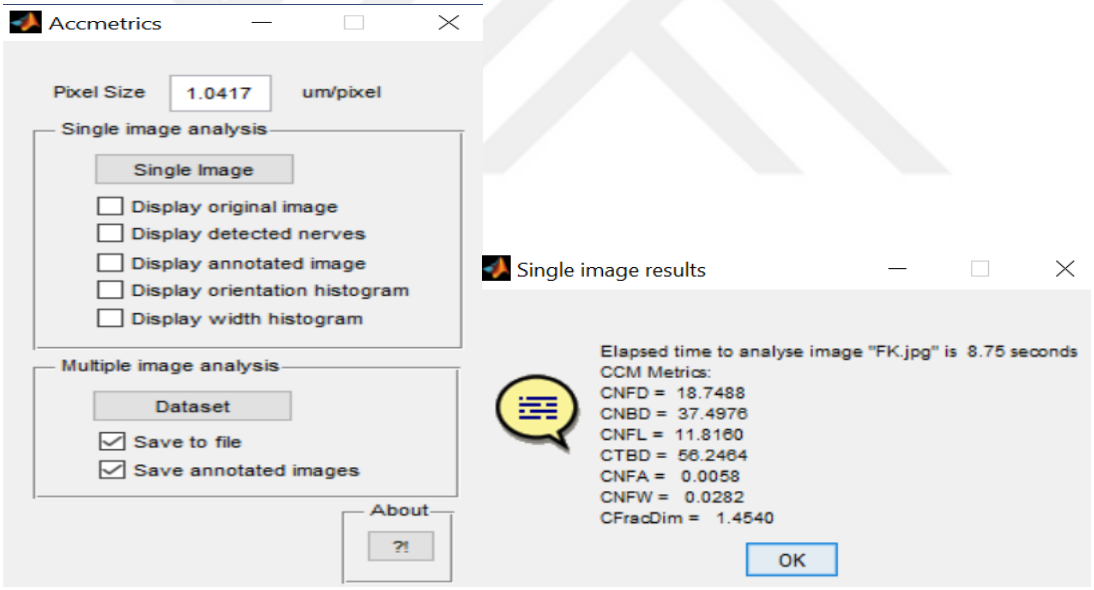
F yanıtları ulnar ve posterior tibial sinirler uyarılarak elde edildi. Kayıt elektrodu motor sinir incelemelerinde olduğu şekilde kasa yerleştirildi. Uyarı elektrodunun katodu proksimale dönük olacak şekilde kas distal uyarım noktasından supramaksimal uyarıyla uyarıldı. 8-10 yanıt kaydedilerek elde edilen F yanıtlarının ortalama değeri elde edildi.

Sinir iletim çalışmasında elde edilen veriler Ankara Şehir Hastanesi elektrofizyoloji laboratuvarında kullanılan normal limitlere göre değerlendirildi.

3.4. KORNEAL GÖRÜNTÜLEME

Hasta ve kontrol grubuna Göz Hastalıkları Kliniğinde KKM ile korneal görüntüleme yapıldı. Çalışmada daldırma prensibi ile çalışan bir objektif lensin (Achroplan 40x/0.75W, Zeiss, Almanya) bağlı olduğu, Confoscan 4.0 (Nidek Tech., Vigonza, İtalya) kullanıldı. ConfoScan 4.0, yarıklı tarama yapabilen bir KKM cihazıdır.

Olguların her iki gözüne ait kornea görüntüleri elde edildi. Korneal anestezi için topikal damla (proparakain hidroklorür %0.5, Alcaine®, Alcon) uygulandı. Her ölçümden önce daldırma merceğinin ön yüzeyi %70 derişimde isopropil alkol ile temizlendi ve lens ön yüzeyine oftalmik jel (karbomer %0.2, Viscotears®, Novartis) uygulandı. Olguların çenesi ve başı mikroskopun baş desteği bölgesine yerleştirildi, cihaza yaklaşmaları sağlandı. Daldırma merceğinin göze yaklaştırılması ve arada kalan oftalmik jelin kornea ön yüzeyi ile teması sağlandıktan sonra, mercek kornea merkezine odaklandığı an görüntülerin kaydedilmesine başlandı. Her olgunun yüzeyel kornea epiteli ve endotel tabakaları arasında 4-6 defa tam kat kornea görüntülerinin alınması sonrasında işlem sonlandırıldı. Tüm işlem yaklaşık 2-3 dakikalık bir süre içinde tamamlandı. Her bir gözden korneanın tüm tabakalarına ait toplamda 350 görüntü elde edildi. Bu görüntülerden subbazal sinir liflerinin olduğu görüntüler seçildi. Subbazal sinir liflerini otomatik algılayan bir yazılım programı (ACCMetrics Corneal Nerve Fibre Analyser V.2) ile analizler yapıldı (Şekil 3).



Şekil 3. Subbazal sinir liflerini otomatik algılayan yazılım programı ile yapılan analiz örneği

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmaya katılan bireylerin demografik bilgilerine, ayrıca kan glukozu ve HbA1c değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler ve sayı yüzde dağılımları verildi.

Çalışmada kullanılan değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile sınandı. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 bazında kan glukozu ve HbA1c değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediği Kruskal Wallis non parametrik testi ile analiz edildi, farklılığı yaratan gruplara Bonferonni post hoc test ile bakıldı.

Diyabet süresi, nöropatik ağrı süresi, DN4 skoru, LANSS skoru ve SCOPA-AUT skoru gibi değişkenlerin gruplar bazında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediği Kruskal Wallis non parametrik testi ve Mann Whitney U non parametrik test ile analiz edildi.

VKİ, DM tipi, kullanılan ilaç gibi değişkenlerin gruplar bazında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediği Ki Kare Karşılaştırma testi ile saptandı. Diyabetik gruplara ait bulgulara tanımlayıcı istatistikler verildi. KKM bulgularının gruplar bazında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediğine One Way ANOVA, Independent sample t test, Mann Whitney U non parametrik test ve Kruskal Wallis non parametrik test ile bakıldı. Anlamlı farklılık gösteren değişkenlere grafikler çizildi.

Nöropatik ağrı süresi ve KKM bulguları, DN4, LANSS, SCOPA-AUT skorları ve KKM bulguları, EMG bulguları ile diyabet hastalık süresi, nöropatik hastalık süresi arasında, EMG bulguları ve KKM bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcudiyetini saptamak için korelasyon analizi yapıldı.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma grupları incelendiğinde Grup 1'de (DM'si ve nöropatik ağrısı olan ve elektrofizyolojik incelemede polinöropatinin tespit edildiği grup) 19, Grup 2'de (DM'si ve nöropatik ağrısı olan ve elektrofizyolojik incelemenin normal olduğu grup) 37 ve Grup 3'de (sağlıklı bireyler) ise 18 kişinin yer aldığı görülmektedir.

Çalışmada yer alan bireylerden Grup 1'de yer alanların yaş ortalaması 55.00±6.19, Grup 2'de yer alanların yaş ortalaması 49.49±11.73 ve Grup 3'de yer alanların yaş ortalaması 46.22± 8.27 olarak hesaplanmıştır. Gruplar bazında yaş değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0.06).

Çalışmada yer alan bireylerin %39.2'si (n=29) erkek, %60.8'i (n=45) kadın olarak belirlenmiştir. Grup 1 ve Grup 2'de yer alan diyabetik nöropatisi olan bireylerin %33,9'u erkek (n=19), %66,1'i (n=37) kadındır. Grup 1'de yer alan bireylerin %47.3'ü (n=9) erkek, %52.7'si (n=10) kadın; Grup 2'de yer alan bireylerin %27'si (n=10) erkek, %73'ü (n=27) kadın ve Grup 3'de yer alan bireylerin %55'i (n=10) erkek, %45'i (n=8) kadındır. Cinsiyet açısından üç grup arasında istatistiksel fark bulunmamıştır (p=0.088).

Çalışmada yer alan bireylerden Grup 1'de yer alanların VKİ ortalaması 32.14±6.52 kg/m², Grup 2'de yer alanların VKİ ortalaması 30.41±5.87 kg/m² ve Grup 3'de yer alanların VKİ ortalaması 28.15±4.08 kg/m² olarak hesaplanmıştır. Gruplar bazında VKİ değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0.108).

Çalışmada Grup 1'de yer alan diyabetik hastaların diyabet süresi 10.89±7.34 yıl iken, Grup 2'de yer alan diyabetik hastaların diyabet süresi 9.24±7.28 yıl olarak bulundu. Grup 1'de yer alan diyabetik hastaların nöropatik semptomlara sahip olma süre ortalaması 3.63±2.91 yıl iken bu süre Grup 2'de yer alan hastalarda 3.35±3.65 yıl idi. Grup 1 ve Grup 2'de yer alan bireylerin gruplar bazında diyabet süresi ve nöropatik ağrı süreleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (sırasıyla; p=0.356, p=0.448)

Grup 1 ve Grup 2'de yer alan bireylerin %91.1'i (n=51) tip 2 ve %8.9'u (n=5) tip 1 diyabettir.

Çalışmaya dahil edilen Grup 1 ve Grup 2'deki bireylerin ek hastalıkları incelendiğinde; 31'inin hipertansiyona, 2'sinin hiperlipidemiye, 6'sının iskemik inme hastalığına, 11'inin ise diğer hastalıklara sahip olduğu saptanmıştır.

Kullanılan antidiyabetik ilaçlara bakıldığında ise; Grup 1 ve Grup 2'deki bireylerin 25'inin oral antidiyabetik, 15'inin insülin ve 16'sının her iki ilacı da kullandığı görülmüştür.

Demografik bilgilerin dağılımı Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Demografik Bilgiler Dağılımı

Demografik Bilgiler	**n (%)** **Ort±SS**
Araştırma Grubu	
Grup 1	19 (25.7)
Grup 2	37 (50.0)
Grup 3	18 (24.3)
Ek Hastalıklar	
Hipertansiyon	31 (41.9)
Hiperlipidemi	2 (2.7)
İskemik İnme	6 (8.1)
Diğer	11 (14.9)
Ek hastalık yok	24 (32.4)
Kullandığı İlaç	
Oral Antidiyabetik	25 (44.6)
İnsülin	15 (26.8)
Oral Antidiyabetik+İnsülin	16 (28.6)
DM Tipi	
Tip 1	5 (8.9)
Tip 2	51 (91.1)
Yaş	50.11±10.16
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	30.30±5.78
Diyabet Süresi (yıl)	9.80±7.28
Nöropatik Ağrı Süresi (yıl)	3.45±3.39

%: Yüzde, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, DM: Diabetes Mellitus

Çalışmada yer alan bireylerden; Grup 1'de yer alanların kan glukoz düzeyi ortalaması 166.11±60.22 mg/dl, Grup 2'de yer alanların kan glukoz düzeyi ortalaması 168.16±66.57 mg/dl ve Grup 3'de yer alanların kan glukoz düzeyi ortalaması 88.33±13.33 mg/dl olarak saptanmıştır. Bireylerin gruplar bazında kan glukoz düzeyi değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.001$). Farklılık oluşturan gruplar Grup 1-Grup 3 ve Grup 2-Grup 3'dür

(sırasıyla; p<0.001, p<0.001). Grup 1'de yer alan bireylerin HbA1c düzeyi ortalaması 8.52±1.42, Grup 2'de yer alan bireylerin HbA1c düzeyi ortalaması 8.52±1.80 ve Grup 3'de yer alan bireylerin HbA1c düzeyi ortalaması 5.38±0.18 olarak saptanmıştır. Gruplar bazında HbA1c değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p<0.001). Farklılığı yaratan gruplar Grup 1-Grup 3 ve Grup 2-Grup 3'dür (sırasıyla; p<0.001, p<0.001) (Tablo 5).

Tablo 5. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 Arasında Kan Glukozu ve HbA1c Değişkenlerinin Karşılaştırılması

	Grup			Test İstatistiği	
Değişkenler	**Grup 1 Ort±SS**	**Grup 2 Ort±SS**	**Grup 3 Ort±SS**	χ^2	**p**
Kan Glukozu (mg/dl)	166.11±60.22	168.16±66.57	88.33±13.33	31.089	<0.001*
HbA1c	8.52±1.42	8.52±1.80	5.38±0.18	40.390	<0.001*

*Kruskal Wallis non parametrik test, Ort±SS talep edildiğinden verildi. Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, *: p≤0.05*

Grup 1'de yer alan bireylerin DN4 skoru ortalaması 6.00±2.26, Grup 2'de yer alan bireylerin ise 4.78±1.90 olarak hesaplanmıştır. Bireylerin gruplar bazında DN4 skorları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.030). Grup 2'de yer alan bireylerin DN4 skorları daha düşük görülmüştür. Grup 1'de yer alan bireylerin LANSS skoru ortalaması 11.42±3.93, Grup 2'de yer alan bireylerin ise 7.43±4.61 olarak hesaplanmıştır. Bireylerin gruplar bazında LANSS skorları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.001). Grup 2'de yer alan bireylerin LANSS skorları daha düşük görülmüştür. Grup 1'de yer alan bireylerin SCOPA-AUT skoru ortalaması 20.89±9.81, Grup 2'de yer alan bireylerin SCOPA-AUT skoru ortalaması ise 15.14±7.31 hesaplanmıştır. Bireylerin gruplar bazında SCOPA-AUT skoru değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.024). Grup 2'de yer alan bireylerin SCOPA-AUT skoru değerleri daha düşük görülmüştür (Tablo 6).

Tablo 6. Diyabetik Gruplar Bazında Değişkenlerin Karşılaştırması

	Grup		Test İstatistiği	
Değişkenler	**Grup 1 Ort±SS**	**Grup 2 Ort±SS**	**Z**	**p**
Diyabet Süresi (yıl)	10.89±7.34	9.24±7.28	0.922	0.356
Nöropatik Ağrı Süresi (yıl)	3.63±2.91	3.35±3.65	0.759	0.448
DN4 Skoru	6.00±2.26	4.78±1.90	2.168	0.030*
LANSS Skoru	11.42±3.93	7.43±4.61	3.354	0.001*
SCOPA-AUT Skoru	20.89±9.81	15.14±7.31	2.262	0.024*

*Mann Whitney U non parametrik test, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, *: p≤0.05 DN4: Douleur Neuropathique en 4 Questions-DN4 Anketi, LANSS: The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs-LANSS Nöropatik Ağrı Skalası, SCOPA-AUT: Scales for outcomes in Parkinson's disease-Autonomic Dysfunction*

Grup 1'de yer alan bireylerin CNFD değer ortalaması 8.88±5.63 n/mm², Grup 2'de yer alan bireylerin 9.31±4.85 n/mm², Grup 3'de yer alan bireylerin CNFD değer ortalaması 11.80±5.62 n/mm² olarak saptanmıştır. Üç grup bazında CNFD değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.047). Farklılığı yaratan gruplar Grup 1-Grup 3 ve Grup 2-Grup 3 şeklindedir (sırasıyla; p=0.018, p=0.048). 3 grup bazında değerlendirildiğinde CNBD, CNFL, CTBD, CTFA, CNFW ve CfracDim değerlerinin ortalamaları arasında ise farklılık bulunmamıştır (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplar Bazında KKM Bulguları Karşılaştırması

	Grup			Test İstatistiği	
KKM Bulguları	**Grup 1 Ort±SS**	**Grup 2 Ort±SS**	**Grup 3 Ort±SS**	**Z**	**p**
CNFD (n/mm²)	8.88±5.63	9.31±4.85	11.80±5.62	6.136	0.047*
CNBD (n/mm²)	10.19±5.49	9.62±7.21	14.23±12.46	3.958	0.138
CNFL (mm/mm²)	6.21±2.62	6.23±2.40	7.89±3.20	3.940	0.139
CTBD (n/mm²)	16.77±6.92	17.57±12.20	19.44±13.36	0.433	0.805
CNFA (mm²/mm²)	0.005±0.007	0.003±0.001	0.004±0.001	1.658	0.436
CNFW (mm/mm²)	0.033±0.003	0.03±0.003	0.031±0.007	0.888	0.641
CFracDim	1.36±0.07	1.38±0.06	1.41±0.06	2.411	0.097

*Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, *: p≤0.05, KKM: Korneal Konfokal Mikroskopi, CNFD: Corneal nerve fiber density, CNBD: Corneal nerve branch density, CNFL: Corneal nerve fiber length, CTBD: Corneal nerve total branch density, CNFA: Corneal nerve fiber area, CNFW: Corneal nerve fiber width, CFracDim: Corneal nerve fractal dimension*

Grup 3'de yer alan bireylerin KKM bulgularından CNFD ortalaması 11.80±5.62 n/mm², Grup 1 ve 2 ayrımı olmaksızın diyabetik gruplarda olan bireylerin ortalaması ise 9.16±5.08 n/mm² olarak hesaplanmıştır. Gruplar bazında CNFD değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.018). Diyabetik grupta olan bireylerin CNFD değerleri daha düşük bulunmuştur. Çalışmadaki Grup 3'de yer alan bireylerin CNFL ortalaması 7.89±3.20 mm/mm², diyabetik grupta (Grup 1 ve Grup 2) olanların 6.22±2.45 mm/mm² olarak saptanmıştır. Gruplar bazında CNFL değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.047). Diyabetik grupta olan bireylerin CNFL değerleri daha düşük bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 8. Diyabetik Hastalar ve Kontrol Grubu Arası KKM Bulguları Karşılaştırması

	Grup		**Test İstatistiği**	
KKM Bulguları	**Diyabetik Grup (Grup 1+Grup 2) Ort±SS**	**Grup 3 Ort±SS**	**⁺t, Z**	**p**
CNFD (n/mm²)	9.16±5.08	11.80±5.62	2.363	0.018*
CNBD (n/mm²)	9.82±6.63	14.23±12.46	1.755	0.079
CNFL (mm/mm²)	6.22±2.45	7.89±3.20	1.984	0.047*
CTBD (n/mm²)	17.30±10.64	19.44±13.36	0.317	0.751
CNFA (mm²/mm²)	0.003±0.004	0.004±0.001	1.261	0.207
CNFW (mm/mm²)	0.033±0.003	0.031±0.007	0.932	0.351
CFracDim	1.41±0.06	1.37±0.06	2.119	0.038*

⁺*ındependent sample t test, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, *: p≤0.05, KKM: Korneal Konfokal Mikroskopi, CNFD: Corneal nerve fiber density, CNBD: Corneal nerve branch density, CNFL: Corneal nerve fiber length, CTBD: Corneal nerve total branch density, CNFA: Corneal nerve fiber area, CNFW: Corneal nerve fiber width, CFracDim: Corneal nerve fractal dimension*

Çalışmada nöropatik ağrı süresi ile KKM bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 9). Ayrıca KKM bulguları ile DN4, LANSS ve SCOPA-AUT anketlerinden elde edilen skorlar arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 9. Nöropatik Ağrı Süresi ile KKM Bulguları Arasında İlişki Analizi

Nöropatik Ağrı Süresi-KKM Bulguları	Pearson / Spearman Rho İlişki Katsayısı	p
Nöropatik ağrı süresi-CNFD	-0.046	0.736
Nöropatik ağrı süresi-CNBD	0.054	0.692
Nöropatik ağrı süresi-CNFL	0.182	0.180
Nöropatik ağrı süresi-CTBD	0.370	0.005
Nöropatik ağrı süresi-CNFA	0.047	0.731
Nöropatik ağrı süresi-CNFW	0.117	0.390
Nöropatik ağrı süresi-CFracDim	-0.017	+0.898

+spearman rho ilişki katsayısı, KKM: Korneal Konfokal Mikroskopi, CNFD: Corneal nerve fiber density, CNBD: Corneal nerve branch density, CNFL: Corneal nerve fiber length, CTBD: Corneal nerve total branch density, CNFA: Corneal nerve fiber area, CNFW: Corneal nerve fiber width, CFracDim: Corneal nerve fractal dimension

Sağ n.medianus DSAP amplitüd değerleri ortalaması Grup 1'de yer alan bireylerde 15.42±9.41 μV, Grup 2'de yer alan bireylerde 23.71±10.29 μV ve Grup 3'de yer alan bireylerde 29.56±11.67 μV olarak hesaplanmıştır. Gruplar bazında sağ n.medianus DSAP amplitüd değerleri ortalaması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.001$). Farklılığı yaratan grupların; Grup 1-Grup 2 ve Grup 1-Grup 3 olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0.019$, $p<0.001$). Sağ n.medianus duysal iletim hızı değerleri ortalaması Grup 1'de yer alan bireylerde 49.26±9.83 m/sn, Grup 2'de yer alan bireylerde 52.62±7.88 m/sn ve Grup 3'de yer alan bireylerde 56.17±7.21 m/sn olarak hesaplanmıştır. Gruplar bazında sağ n.medianus duysal iletim hızı değerleri ortalaması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.027$). Farklılığı yaratan grupların; Grup 1-Grup 3 olduğu saptanmıştır ($p=0.040$).

Sağ n.ulnaris DSAP amplitüd değerleri ortalaması Grup 1'de yer alan bireylerde 13.32±9.75 μV, Grup 2'de yer alan bireylerde 22.68±10.57 μV ve Grup 3'de yer alan bireylerde 28.44±10.54 μV olarak hesaplanmıştır. Gruplar bazında sağ n.ulnaris DSAP amplitüd değerleri ortalaması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.001$). Farklılığı yaratan grupların; Grup 1-Grup 2 ve Grup 1-Grup 3 olduğu saptanmıştır ($p=0.006$, $p<0.001$). Sağ n.ulnaris duysal iletim hızı değerleri ortalaması Grup 1'de yer alan bireyler için 51.53±7.17 m/sn, Grup 2'de yer alan bireyler için 54.59±7.33 m/sn ve Grup 3'de yer alan bireyler için 58.00±6.55 m/sn olarak hesaplanmıştır. Gruplar bazında sağ n.ulnaris duysal iletim hızı değerleri

ortalaması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.011). Farklılığı yaratan grupların; Grup 1-Grup 3 olduğu saptanmıştır (p=0.022).

Sağ n.suralis DSAP amplitüd değerleri ortalaması Grup 1'de yer alan bireyler için 0.89±1.76 μV, Grup 2'de yer alan bireyler için 9.00±4.03 μV ve Grup 3'de yer alan bireyler için 12.89±6.85 μV olarak hesaplanmıştır. Gruplar bazında sağ n.suralis DSAP amplitüd değerleri ortalaması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p<0.001). Farklılığı yaratan grupların; Grup 1-Grup 2 ve Grup 1-Grup 3 olduğu saptanmıştır (sırasıyla p<0.001, p<0.001).

Sol n.suralis DSAP amplitüd değerleri ortalaması Grup 1'de yer alan bireyler için 1.58±2.58 μV, Grup 2'de yer alan bireyler için 9.38±3.27 μV ve Grup 3'de yer alan bireyler için 12.50±6.52 μV olarak hesaplanmıştır. Gruplar bazında sol n.suralis DSAP amplitüd değerleri ortalaması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p<0.001). Farklılığı yaratan grupların; Grup 1-Grup 2 ve Grup 1-Grup 3 olduğu saptanmıştır (sırasıyla p<0.001, p<0.001).

Sağ n.peronealis BKAP amplitüd değerleri ortalaması Grup 1'de yer alan bireylerde 2.97±2.02 mV, Grup 2'de yer alan bireylerde 5.24±2.76 mV ve Grup 3'de yer alan bireylerde 6.27±4.09 mV olarak hesaplanmıştır. Gruplar bazında sağ n.peronealis BKAP amplitüd değerleri ortalaması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.004). Farklılığı yaratan grupların; Grup 1-Grup 2 ve Grup 1-Grup 3 olduğu saptanmıştır (sırasıyla p=0.027, p=0.004).

Sağ n.tibialis BKAP amplitüd değerleri ortalaması Grup 1'de yer alan bireylerde 7.95±4.24 mV, Grup 2'de yer alan bireylerde 12.14±4.17 mV ve Grup 3'de yer alan bireylerde 13.11±3.99 mV olarak hesaplanmıştır. Gruplar bazında sağ n.tibialis BKAP motor amplitüd değerleri ortalaması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.002). Farklılığı yaratan grupların; Grup 1-Grup 2 ve Grup 1-Grup 3 olduğu saptanmıştır (sırasıyla p=0.002, p=0.001).

Sağ n.tibialis motor iletim hızı değerleri ortalaması Grup 1'de yer alan bireylerde 42.84±4.70 m/sn, Grup 2'de yer alan bireylerde 46.08±5.61 m/sn ve Grup 3'de yer alan bireylerde 49.39±5.96 m/sn olarak hesaplanmıştır. Gruplar bazında sağ n.tibialis motor iletim hızı değerleri ortalaması istatistiksel olarak anlamlı farklılık

göstermektedir (p=0.002). Farklılığı yaratan grupların; Grup 1-Grup 3 olduğu saptanmıştır (p=0.002)

Sol n.tibialis motor iletim hızı değerleri ortalaması Grup 1'de yer alan bireyler için 42.89±4.90 m/sn, Grup 2'de yer alan bireyler için 47.89±7.56 m/sn ve Grup 3'de yer alan bireyler için 47.89±4.80 m/sn olarak hesaplanmıştır. Gruplar bazında sol n.tibialis motor iletim hızı değerleri ortalaması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.017). Farklılığı yaratan grupların; Grup 1-Grup 3 olduğu saptanmıştır (p=0.021). Gruplar bazında EMG bulguları Tablo 10'da verilmektedir.

Tablo 10. Gruplar Bazında EMG Bulguları Karşılaştırması

	Grup			Test İstatistiği	
EMG Bulguları	**Grup 1 Ort±SS**	**Grup 2 Ort±SS**	**Grup 3 Ort±SS**	**F; $^{+}\chi^2$**	**p**
Sağ n.medianus BKAP Amplitüdü	10.95±3.86	11.22±3.46	10.83±2.89	0.087	0.917
Sağ n.medianus Motor Distal Latans	3.90±1.08	3.32±0.51	3.21±0.35	5.929	0.004
Sağ n.medianus Motor İletim Hızı	50.53±7.89	54.95±7.09	54.17±10.51	1.859	0.163
Sağ n.ulnaris BKAP Amplitüdü	10.68±3.66	11.32±3.22	12.83±3.51	1.964	0.148
Sağ n.ulnaris Motor Distal Latans	2.71±0.45	2.42±0.40	2.61±0.38	3.375	0.040
Sağ n.ulnaris Motor İletim Hızı	55.00±10.84	55.73±8.38	58.61±7.46	0.889	0.416
Sağ n.peronealis BKAP Amplitüdü	2.97±2.02	5.24±2.76	6.27±4.09	6.086	0.004*
Sağ n.peronealis Motor Distal Latans	4.10±0.93	4.00±0.76	3.52±0.93	4.492	$^{+}$0.106
Sağ n.peronealis Motor İletim Hızı	46.47±6.27	48.19±5.04	49.89±6.31	1.662	0.197
Sağ n.tibialis BKAP Amplitüdü	7.95±4.24	12.14±4.17	13.11±3.99	12.980	$^{+}$0.002*
Sağ n.tibialis Motor Distal Latans	3.96±0.78	4.05±0.83	3.83±0.88	0.522	$^{+}$0.770
Sağ n.tibialis Motor İletim Hızı	42.84±4.70	46.08±5.61	49.39±5.96	6.574	0.002*
Sağ n.medianus DSAP Amplitüdü	15.42±9.41	23.71±10.29	29.56±11.67	8.652	<0.001*
Sağ n.medianus Duysal Distal Latans	3.38±0.50	3.12±0.35	3.21±0.37	5.826	*0.054
Sağ n.medianus Duysal İletim Hızı	49.26±9.83	52.62±7.88	56.17±7.21	7.234	$^{+}$0.040*
Sağ n.ulnaris DSAP Amplitüdü	13.32±9.75	22.68±10.57	28.44±10.54	16.621	$^{+}$<0.001*
Sağ n.ulnaris Duysal Distal Latans	2.66± 0.49	2.52±0.41	2.68±0.30	2.619	$^{+}$0.270
Sağ n.ulnaris Duysal İletim Hızı	51.53±7.17	54.59±7.33	58.00±6.55	8.949	$^{+}$0.011*

Sağ n.suralis DSAP Amplitüdü	0.89±1.76	9.00±4.03	12.89±6.85	35.143	<0.001*
Sağ n.suralis Duysal Distal Latans	3.12±0.42	2.91±0.57	3.08±0.37	1.665	+0.435
Sağ n.suralis Duysal İletim Hızı	48.84±3.89	49.49±8.51	49.22±5.96	0.053	0.948
Sol n.peronealis BKAP Amplitüdü	3.45±2.65	5.45±2.63	6.83±3.16	7.021	0.002*
Sol n.peronealis Motor Distal Latans	4.28±0.82	3.98±0.66	3.82±0.86	4.466	+0.107
Sol n.peronealis Motor İletim Hızı	47.95±6.42	49.78±7.80	50.17±5.26	0.585	0.560
Sol n.tibialis BKAP Amplitüdü	8.84±4.69	11.79±4.88	10.67±3.25	2.711	0.073
Sol n.tibialis Motor Distal Latans	4.25±0.94	4.04±0.99	3.91±0.69	0.664	0.518
Sol n.tibialis Motor İletim Hızı	42.89±4.90	47.89±7.56	47.89±4.80	4.337	0.017*
Sol n.suralis DSAP Amplitüdü	1.58±2.58	9.38±3.27	12.50±6.52	35.067	<0.001*
Sol n.suralis Duysal Distal Latans	3.13±0.45	3.00±0.66	3.11±0.51	0.430	0.652
Sol n.suralis Duysal İletim Hızı	48.16±6.16	50.76±8.91	50.11±9.24	0.605	0.549
Ulnar F Latansı	26.91±3.73	25.03±3.36	23.81±2.58	4.214	0.019
Tibial F Latansı	47.14±8.30	44.65±8.39	44.21±3.37	0.895	0.413

*+Kruskal Wallis non parametrik test, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, *: p≤0.05, EMG: Elektromiyografi, DSAP: Duysal Sinir Aksiyon Potansiyeli, BKAP: Birleşik Kas Amplitüd Potansiyeli, DSAP Amplitüdü birimi: µV, BKAP Amplitüdü birimi: mV, Motor ve Duysal İletim Hızı birimi: m/sn, Motor ve Duysal Latans birimi: msn*

Çalışmada yer alan diyabetik bireylerin EMG bulgularından sağ median motor, sağ ulnar motor ve sol tibial sinir motor iletim hızı ile diyabet hastalık süresi arasında negatif yönlü, zayıf, doğrusal ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki söz konusudur (sırasıyla; p=0.021, 0.01, 0.04). Bireylerin hastalık süresi artarken motor sinir iletim hızlarının yavaşladığı gözlenmiştir. Diyabetik bireylerde Grup 1 ve 2 arasında nöropatik ağrı semptom süreleri ile EMG bulguları arasında ise ilişki saptanmamıştır.

Diyabetik bireylerde EMG bulguları ile nöropatik ağrı anket skorlarından elde edilen bulgular incelendiğinde şu sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 11):

Diyabetik bireylerin sağ tibial sinir motor iletim hızı değerleri ile DN4 skorları arasında negatif yönlü, zayıf, doğrusal ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki söz konusudur (p=0.013).

Diyabetik bireylerin bilateral tibial sinir motor iletim hızı değerleri ile LANSS skorları arasında negatif yönlü, zayıf, doğrusal ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki söz konusudur (p=0.014, p=0,046).

Diyabetik bireylerin bilateral sural sinir duysal amplitüd değerleri ile LANSS skorları arasında negatif yönlü, güçlü, doğrusal ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki söz konusudur (p=0.002, p<0.001)

Tablo 11. Diyabetik Bireylerde EMG Bulguları ile Nöropatik Ağrı Anket Skorları Arası İlişki

EMG Bulguları-Nöropatik Ağrı Anket Skorları	Pearson İlişki Katsayısı	p
Sağ n.tibialis Motor İletim Hızı-DN4 Skoru	-0.331	0.013*
Sağ n.tibialis Motor İletim Hızı-LANSS Skoru	-0.325	0.014*
Sol n.tibialis Motor İletim Hızı-LANSS Skoru	-0.267	0.046*
Sağ n.suralis DSAP Amplitüdü-LANSS Skoru	-0.411	0.002*
Sol n.suralis DSAP Amplitüdü-LANSS Skoru	-0.481	<0.001*

*: *p≤0.05, EMG: Elektromiyografi, DSAP: Duysal Sinir Aksiyon Potansiyeli, DN4: Douleur Neuropathique en 4 Questions-DN4 Anketi, LANSS: The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs-LANSS Nöropatik Ağrı Skalası*

Diyabetik bireylerde EMG bulguları ile KKM bulgularından elde edilen bulgular incelendiğinde şu sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 12):

Diyabetik bireylerin sağ tibial sinir motor iletim hızı değerleri ile CNFD değerleri arasında zayıf, pozitif yönlü, doğrusal ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki söz konusudur (p=0.003).

Diyabetik bireylerin sol peroneal sinir motor iletim hızı değerleri ile CNFD değerleri arasında zayıf, pozitif yönlü, doğrusal ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki söz konusudur (p=0.013).

Diyabetik bireylerin sol sural sinir DSAP amplitüd değerleri ile CNFD değerleri arasında zayıf, pozitif yönlü, doğrusal ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki söz konusudur (p=0.039).

Diyabetik bireylerin sağ peroneal sinir BKAP amplitüd değerleri ile CNFL değerleri arasında pozitif yönlü, zayıf, doğrusal ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki söz konusudur (p=0.041).

Diyabetik bireylerin sağ tibial sinir motor iletim hızı değerleri ile CNFL değerleri arasında pozitif yönlü, zayıf, doğrusal ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki söz konusudur (p=0.011).

Diyabetik bireylerin sağ sural sinir DSAP amplitüd değerleri ile CNFL değerleri arasında pozitif yönlü, zayıf, doğrusal ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki söz konusudur (p=0.038).

Diyabetik bireylerin sol sural sinir DSAP amplitüd değerleri ile CNFL değerleri arasında pozitif yönlü, zayıf, doğrusal ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki söz konusudur (p=0.014).

Tablo 12. Diyabetik Bireylerde EMG Bulguları ile KKM Bulguları Arası İlişki

EMG Bulguları-KKM Bulguları	**Pearson İlişki Katsayısı**	**p**
Sağ n.tibialis Motor İletim Hızı-CNFD	0.342	0.003*
Sol n.peronealis Motor İletim Hızı-CNFD	0.288	0.013*
Sol n.suralis DSAP Amplitüdü-CNFD	0.240	0.039*
Sağ n.peronealis BKAP Amplitüdü-CNFL	0.238	0.041*
Sağ n.tibialis Motor İletim Hızı-CNFL	0.293	0.011*
Sağ n.suralis DSAP Amplitüdü-CNFL	0.241	0.038*
Sol n.suralis DSAP Amplitüdü-CNFL	0.283	0.014*

*: *p≤0.05, EMG: Elektromiyografi, KKM: Korneal Konfokal Mikroskopi, BKAP: Birleşik Kas Amplitüd Potansiyeli, DSAP: Duysal Sinir Aksiyon Potansiyeli, CNFD: Corneal nerve fiber density, CNBD: Corneal nerve branch density, CNFL: Corneal nerve fiber length*

5. TARTIŞMA

DM, tüm dünyada yaklaşık 500 milyon insanı etkileyen kronik bir hastalıktır. Diyabete ve komplikasyonlarına bağlı morbidite ve mortalite oranlarının fazla olması nedeniyle önleme, tanı koyma ve tedavi süreçlerinin iyi planlanmasının gerektiği bilinmektedir. Yine takip sürecinde önemli noktalardan biri de oluşabilecek komplikasyonların bilinmesi ve belirli süreçlerde tarama yapılarak bu komplikasyonlara erken tanı koyulabilmesidir. Diyabete bağlı en sık görülen komplikasyonlardan biri de diyabetik nöropatidir. Diyabetik nöropatiye bağlı süreç ayak yaraları, infeksiyonlar ve ilerleyen dönemlerde ampütasyona neden olabilir. Diyabetik nöropatide kalın ve ince liflerin tutulumuna bağlı semptomlar oluşur. Tanı sürecinde en sık kullanılan yöntem olan EMG; ince lif nöropatisini tespit etmede yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle hastalarda diyabetik nöropatinin tanı alması zorlaşmaktadır. EMG'nin ince lif nöropatisini tespit edememesi nedeniyle tanıya yardımcı olacak başka yöntemler üzerinde çalışılmıştır. Deri biyopsisi, QST bu amaçla araştırılmış, sensitivite ve spesifitesinin ince lif nöropatisine tanı koymada yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak bu testlerin de non invaziv olması, özel cihaz ve deneyim gerektirmeleri nedeniyle yaygın kullanımı mümkün olmamıştır. KKM ince lif nöropatisinin tespiti amacıyla son yıllarda kullanımı gündeme gelen bir araştırma yöntemidir. Çalışmalar özellikle diyabet hastalarındaki ince lif nöropatisinin tespiti üzerinde yoğunlaşmıştır. Biz de çalışmamızda diyabet hastalarındaki ince lif nöropatisinin KKM ile tespitini amaçladık.

Çalışmamızda yer alan gruplar yaş açısından incelendiğinde DM'si ve elektrofizyolojik olarak aşikar polinöropati tespit edilen bireylerin yaş ortalaması yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Güntel ve arkadaşlarının çalışmasında elektrofizyolojik olarak DPN-EMG (+) ve DPN-EMG (-) olarak belirledikleri hasta gruplarında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (111).

Çalışmamızda cinsiyet açısından üç grup arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Literatürde diyabete bağlı ince lif nöropatisi olan hasta gruplarının elektrofizyolojik olarak nöropati tespit edilen hastalara göre cinsiyet açısından farklı olduğunu gösteren çalışma bulunamamıştır. Güntel ve arkadaşlarının çalışmasında

DPN-EMG (+) ve DPN-EMG (-) gruplarında kadın ve erkek hastaların dağılımı istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (111). Çalışmamızda da benzer şekilde cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

Çalışmaya dahil edilen Grup 1 ve Grup 2'deki bireylerin ek hastalıkları incelendiğinde %41.9'unda (n=31) hipertansiyon tespit edilmiştir. Hipertansiyonun diyabetik nöropati progresyonunu hızlandırdığı bilinmektedir. Diyabeti olan 816 hastada yapılan bir çalışmada 293 hastada diyabetik nöropati tespit edilmiştir. Arteryel hipertansiyonun; nöropatisi olan grupta, nöropatisi olmayan gruba göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (112). Reja ve arkadaşları hipertansiyonu olan diyabetik nöropati hastalarına 12 hafta süreyle antihipertansif tedavi uyguladıktan sonra sinir iletim çalışmalarında düzelme olduğunu tespit ederek arteryel hipertansiyonun diyabetik periferal nöropati ile ilişkili olduğunu göstermiştir (113). Faklı mekanizmalarla nöropati progresyonunu artırdığı tespit edilmiştir ancak esas olarak var olan mikrovasküler hasarı artırarak periferik sinir hasarına yol açtığı düşünülmektedir (114).

Yeni tanı almış diyabet hastalarının %10-15'inde tanı anında diyabetik nöropati mevcuttur. Hastalık süresi uzadıkça diyabetik nöropati gelişme oranı da artış gösterir (9). Çalışmamıza dahil olan hastaların diyabet tanısı almalarından itibaren geçen ortalama süre 9.80±7.28 ve nöropatik ağrı semptomlarının başlangıcından itibaren geçen ortalama süre 3.45±3.39 olarak tespit edilmiştir. Ancak çalışmamızda Grup 1 ve 2'de yer alan bireylerin gruplar bazında diyabet ve nöropatik ağrı süreleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Literatürde elektrofizyolojik bulguların diyabet süresi ile ilişkisine yönelik çalışmalarda diyabet süresi arttıkça elektrofizyolojik bulguların tespit edilme oranında da artış olduğu görülmektedir (115). DM'si olan hastalarda ince lifler çok daha erken dönemde etkilenmektedir, kalın çaplı lifler ise daha geç dönemde etkilenir ve bu tutulumdan sonra elektrofizyolojik olarak standart iletim çalışmaları ile tespit edilebilir. Bu nedenle elektrofizyolojik olarak nöropati bulgularının tespit edildiği hastalarda diyabet süresinin daha uzun olması beklenmektedir. Aynı şekilde nöropatik semptomların görülme süresi arttıkça elektrofizyolojik bulguların tespit edilme oranında artış olduğu ile ilgili çalışmalar da mevcuttur (116). Güntel ve arkadaşlarının çalışmasında da DPN-EMG (+) ve DPN-EMG (-) grupları arasında diyabet süresi DPN-EMG (+)

grubunda daha yüksek bulunmuştur (111). İnce lif tutulumunun göstergesi olan İEFND ile diyabet süresi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların bazılarında İEFND ile diyabet süresi arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (117). Ancak bazı çalışmalarda da diyabet süresi ile İEFND değerleri arasında korelasyon gösterilememiştir (118). Çalışma dizaynı farklı olsa da bizim çalışmamızda da korelasyon tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda diyabet sürelerinin retrospektif olarak öğrenilebilmiş olması, sürenin hastaların kendileri tarafından ifade ediliyor olması, hatırlama faktörünün dahil olması bu sonuçlara yol açmış olabilir. Ayrıca diyabetin başlangıcı bazen semptomların başlamasından daha öncedir ve belirtilen süre bu nedenle yanlış olabilir.

Çalışmamızda diyabetik nöropatisi mevcut olan hasta gruplarında HbA1c kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Ancak Grup 1 (DM'si ve nöropatik ağrısı olan ve elektrofizyolojik incelemede polinöropatinin tespit edildiği grup) ve Grup 2 (DM'si ve nöropatik ağrısı olan ve elektrofizyolojik incelemenin normal olduğu grup) arasında HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. HbA1c son 8-12 hafta içindeki ortalama kan glukozunun göstergesidir, hastanın kan şekeri değerlerinin uzun süreli değerlendirilmesine yardımcı olmaz. Dolayısıyla son 8-12 haftada kan glukozu kontrolü iyiyse yanlış değerlendirmelere yol açabilir.

Yıldırım ve arkadaşları tip 2 DM tanılı ve EMG incelemelerinde diyabetik polinöropati saptanan 50 hastayı retrospektif olarak inceleyip, EMG bulgularını hafif, orta ve ağır şeklinde sınıflandırdıkları çalışmada HbA1c değerleri ile EMG bulguları arasında pozitif korelasyon tespit etmiştir (119). Ancak bu çalışmada EMG'de nöropati lehine bulgu saptanmayan hasta grubuyla karşılaştırma yapılmamıştır. Deri biyopsisi ile İEFND değerlendirilmesi ince lif nöropatisinin tespitinde spesifitesi yüksek olan bir yöntemdir. Japonya'da yapılan bir çalışmada diyabetik polinöropati risk faktörleri ile İENFD arasındaki korelasyon araştırılmıştır ve İENFD ile HbA1c değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (118).

Çalışmamızda nöropatik ağrı anketleri değerlendirildiğinde Grup 2'de yer alan bireylerin Grup 1'dekilere göre DN4 ve LANSS skorlarının daha düşük olduğu görülmüştür. DN4 anketi nöropatik ağrı ile ilişkili semptom ve bulguların bir araya getirildiği bir ankettir. Spallone ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nöropatik ağrı

şikâyeti olan 158 diyabetik hastaya sinir iletim çalışmaları, QST ve DN4 anketi uygulanmış ve DN4 skoru, tüm nörolojik ve elektrofizyolojik ölçümlerle anlamlı ilişkili olarak bulunmuştur (120). Bu çalışma DN4 anketinin diyabetik polinöropatili hastalarda validasyonunun yapıldığı ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. LANSS; hastanın ağrı semptomlarının sorgulanması ve allodini-pinprick duyu muayenesinin değerlendirilmesini sağlayan bir ankettir. Yapılan bir çalışmada nöropatik ağrı yakınması olan hastalar EMG bulgularına göre polinöropati saptanan ve saptanmayanlar şeklinde iki gruba ayrılmış her 2 gruptaki hastalara LANSS ve DN4 anketi uygulanmıştır. Her iki grupta da LANSS ve DN4 skor ortalamaları nöropatik ağrıyı destekler düzeyde yüksek bulunurken EMG'de polinöropati saptanan hastalarda değerler istatiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (121). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Primer olarak ince liflerin etkilendiği grupta; primer olarak kalın liflerin etkilendiği gruba göre nöropatik ağrı semptomlarının daha hafif olması nöropatik ağrı patogenezinde ince lif tutulumu dışında mekanizmaların da etkili olduğunu düşündürmektedir (122).

Diyabetik hastalar ve sağlıklı bireyler incelendiğinde CNFD değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.018). Diyabetik grupta olan bireylerin CNFD değerleri daha düşük bulunmuştur. Diyabetik hastalar ve sağlıklı bireyler incelendiğinde CNFL değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.047). Diyabetik grupta olan bireylerin CNFL değerleri daha düşük bulunmuştur. Elde ettiğimiz bulgular diyabetik hastalarda elektrofizyolojik olarak aşikar polinöropati saptanıp saptanmamasından bağımsız olarak korneadaki sinir lifi tabakasının da belirgin olarak tutulduğunu göstermektedir. Tip 2 diyabet tanısı olan 186 hastanın KKM ile değerlendirildiği bir çalışmada CNFD, CNBD, CNFL değerleri primer ince lif nöropatisi olan grupta diyabetik polinöropati saptanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuştur (123). 25 ince lif nöropatisi olan hasta ve 12 kontrolden oluşan bir çalışmada CNFD, CNBD, CNFL parametreleri ince lif nöropatisi olan grupta kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (94). Bizim çalışmamızda da KKM parametreleri açısından benzer bulgular tespit edilmiştir. Çalışmamızın ikinci önemli aşaması ise Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 olarak adlandırdığımız DM'si mevcut olup elektrofizyolojik olarak PNP tespit edilen, nöropatik şikayetleri olup PNP'si saptanmayan DM'li hastalar ve

sağlıklı bireylerdeki KKM bulgularını araştırmaktı ve bu açıdan çalışmamız ilk olma özelliğini taşımaktadır. Üç grup bazında CNFD değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.047). Farklılığı oluşturan gruplar Grup 1-Grup 3 ve Grup 2-Grup 3 şeklindedir (sırasıyla; p=0.018, p=0.048). Üç grup bazında değerlendirildiğinde CNBD, CNFL, CTBD, CTFA, CNFW ve CfracDim değerlerinin ortalamaları arasında ise farklılık bulunmamıştır. CNFD; KKM'de görüntü alanı tarafından bölünen çerçevede milimetrekare başına düşen ana sinir lifi sayısını göstermektedir. Çalışmamızda elde edilen bulgulara göre Grup 1 ve Grup 2'de yer alan hastalar arasında KKM bulguları açısından fark bulunmamakla birlikte, CNFD değeri Grup 1-Grup 3 ve Grup 2-Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir. Diyabetik hastalarda sağlıklı bireylere göre belirgin olarak farklılık bulduğumuz KKM değerlerinden CNFD değerinin elektrofizyolojik olarak normal olan ancak nöropatik şikâyeti olan DM'li hasta alt grubunda sağlıklı bireylere nazaran anlamlı olarak farklılık göstermesi elektrofizyolojik olarak normal olan ancak nöropatik şikayeti olan DM'li hastalarda KKM'nin ince lif nöropatisini saptamada duyarlı bir yöntem olabileceğini telkin etmektedir. Diyabetik nöropati tanısında hangi kornea sinir lifi parametresinin en uygun olduğu tartışmalıdır. Tavakoli ve arkadaşlarının KKM parametrelerinin ince lif nöropatisini tespit etmede sensitivite ve spesifitesini değerlendirdiği bir çalışmada CNFD değerinin sensitivitesi %82, spesifisitesi %52 olarak değerlendirilmiştir (124). Bu değerler sırasıyla CNBD için %91 ve %45, CNFL için %64 ve %79 olarak saptanmıştır. KKM parametrelerinden diyabetik polinöropatiyi en iyi tanımlayan parametreyi araştıran, 89 tip 1 diyabet hastası ve 64 sağlıklı kontrolle yapılan bir çalışmada CNFL, CNFD, CNBD arasından diyabetik polinöropatiyi saptamada CNFL'nin %91 sensitivite ve %93 spesifite ile en iyi parametre olduğu saptanmıştır. Bu çalışmadan farklı olarak Ziegler ve arkadaşları 86 tip 2 diyabet ve 48 sağlıklı kontrolde KKM parametreleri ile deri biyopsisi bulgularını karşılaştırmış KKM parametreleri arasında sinir lifi hasarını göstermede duyarlılığı en yüksek parametrenin CNFD olduğunu belirtmişlerdir (125). Bu bulgular bizim çalışmamızla uyumlu olarak CNFD parametresinin ince lif nöropatisini belirlemede duyarlı olduğunu göstermektedir.

Nöropatik ağrı süresi ile KKM bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır. Nöropatik ağrısı olan 37 tip 1 diyabet hastası ve 25 kontrol dahil edildiği bir çalışmada katılımcılar 6 yıl süreyle takip edilmiş, çalışmanın başlangıcında ve 6. yıl sonundaki KKM bulguları, EMG bulguları, Total Nöropati Skoru karşılaştırılmıştır. Başlangıç ve 6. yıl KKM bulguları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun korneal sinir değişikliklerinin başlangıç aşamasından sonra plato değerlere ulaşmasından kaynaklandığı düşünülmüştür (126). Bu sonuçlar bizim çalışmamızla uyumlu olarak nöropatik ağrı süresi arttıkça KKM bulgularında değişiklik olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda KKM bulguları ile DN4 ve LANSS anketlerinden elde edilen skorlar arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Literatürde çalışmamızda kullanılan nöropatik ağrı anketleri ile KKM bulguları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunamamıştır. Ancak tip 1 diyabet hastaları ve kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada KKM parametreleri, deri biyopsisi bulguları ve Mcgill ağrı ölçeği kullanılarak bu parametreler arası korelasyon değerlendirilmiştir. KKM parametreleri ve Mcgill ağrı anketi skorları arasında korelasyon bulunmamıştır (127).

EMG diyabetik nöropatinin tespit edilmesinde en sensitif yöntemlerden biridir. Elektrofizyolojik incelemelerin kliniğe daha fazla yardımcı olduğu durum kalın çaplı liflerin tutulumudur. Ancak EMG'de incelenen hangi parametrenin en sensitif olduğu, en erken etkilendiği araştırmalara sürekli konu olmaktadır. Alt ve üst ekstremitedeki duysal ve motor periferik sinirlerin incelenmesi önerilmiştir (128).

Çalışmamızda Grup 1-Grup 2 ve Grup 1-Grup 3 arasında n.medianus, n.ulnaris, sağ ve sol n.suralis DSAP amplitüd değerleri ortalaması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Literatürde pek çok çalışmada duysal sinirlerin motor sinirlerden önce etkilendiği bildirilmiştir (129,130). Duysal sinirler arasında sural sinirin en erken ve en sık etkilenen sinir olduğu belirtilmiştir (131). Sepat ve arkadaşları tip 2 diyabet hastalarında duysal sinir iletimlerini inceledikleri çalışmada n.medianus ve n.ulnaris DSAP amplitüdlerinde şiddetli etkilenme olduğunu göstermişlerdir (132). Karşıdağ ve arkadaşları tip 1 diyabet hastalarında elektrofizyolojik bulguları araştırdıkları çalışmalarında median ve ulnar sinir duysal iletim çalışmalarında sırasıyla %60 ve %46.7 anormallik saptamışlardır. Aynı

çalışmada sural sinir iletim çalışmalarında %86.7 anormallik bulunmuştur (133). Bizim çalışmamızda da uyumlu bulgular elde edilmiştir ancak EMG'de sinir iletim çalışmalarında anormallik bulunmayan grupla kontrol grubu arasında EMG bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda Grup 1-Grup 2 ve Grup 1-Grup 3 arasında sağ n.peronealis ve sağ n.tibialis BKAP amplitüd değerleri ortalaması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Alt ekstremitede polinöropatinin tespiti için incelenmesi önerilen periferik motor sinirler n.peronealis ve n.tibialistir (128). Karşıdağ ve arkadaşları yaptıkları çalışmada elektrofizyolojik bulgulardaki anormallik oranını n.peronealiste %83.3, n.tibialiste %73.3 olarak tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada n.medianus motor sinir iletim çalışmalarında %66.7, n.ulnaris motor iletim çalışmalarında %63.3 anormallik tespit edilmiştir (133). Dyck ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise n.ulnaris, n.peronealis ve n.tibialis sinirlerinin BKAP amplitüdünün nöropatinin ciddiyetini belirlemede en duyarlı değerler olduğu bildirilmiştir (134). Çalışmamızda da bu sonuçlarla uyumlu olarak n.peronealis ve n.tibialis motor sinir iletim çalışmalarının nöropati tespitinde önemi gösterilmiştir.

Grup 1 ve Grup 3 arasında n. medianus ve n.ulnaris duysal iletim hızı değerleri ortalaması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Ayrıca Grup 1 ve Grup 3 arasında sağ ve sol n.tibialis motor iletim hızı değerleri ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Grup 1 ve Grup 2 arasında iletim hızı değerleri, amplitüdlerde elde edilen sonuçlardan farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir. Bi J. ve arkadaşları diyabetik polinöropatinin erken aşamasında duysal sinir amplitüdlerinin tanısal önemini araştırdıkları çalışmalarında DSAP amplitüdlerinin duysal sinir iletim hızı değerlerine göre daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir (135). Sinir iletim hızı miyelin kılıfının bütünlüğünü yansıtır ve kalın miyelinli sinir liflerindeki iletim süresini gösterir. Amplitüd ise sinir liflerinin büyüklüğünü ve sayısını yansıtır ve ölçümü nöropatinin değerlendirilmesi için önemlidir. Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında duysal sinir iletim hızlarındaki anormal bulguların oranının motor sinir iletim hızlarındaki anormallik oranlarına göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (129). Çalışmamızda da Grup 1 ve Grup 3 arasında daha çok duysal sinir iletim hızlarında anlamlı farklılık saptanmıştır.

Çalışmamızda diyabetik bireylerin EMG bulgularından median motor, ulnar motor ve sol tibial motor sinir iletim hızı ile diyabet hastalık süresi arasında negatif yönlü, zayıf, doğrusal ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bireylerin diyabet hastalık süresi artarken motor sinir iletim hızlarının yavaşladığı tespit edilmiştir. Santosh ve arkadaşları tip 2 diyabet hastalarında sinir iletim çalışmalarında elde edilen parametrelerin öngörülmesine yardımcı olacak durumları araştırmışlardır. Bu çalışmada median sinir motor ve duysal sinir iletim çalışmaları yapılmış, median sinir BKAP ve DSAP amplitüdleri ile motor ve duysal sinir iletim hızlarının hepsi ile diyabet süresi arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır (136). Charles ve arkadaşları tip 1 diyabet hastalarında düşük sinir iletim hızları ve düşük amplitüdleri ile diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkileri araştırmışlardır. 456 tip 1 diyabet hastasında sural ve ulnar duysal sinir iletim çalışmaları ve peroneal motor sinir iletim çalışması yapılan bu çalışmada diyabet süresi ile incelenen tüm sinirlerin amplitüd ve iletim hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü korelasyon tespit edilmiştir (137). Çalışmamızda da benzer şekilde diyabet süresi ile motor sinir iletim hızları arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Hiperglisemi süresinin uzaması ile periferik nöropati şiddetinin artıyor olması bu durumun sebebi olarak düşünülmüştür.

Diyabetik bireylerde EMG bulguları ile anket skorlarından elde edilen bulgular incelendiğinde tibial motor sinir iletim hızı ile DN4 arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca bilateral tibial sinir motor iletim hızı değerleri ve bilateral sural sinir DSAP amplitüdleri ile LANSS skorları arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Spallone ve arkadaşlarının diyabetik polinöropatideki DN4 anketi sonuçlarını inceledikleri çalışmalarında DN4 skoru ile tibial sinir, peroneal sinir ve sural sinir amplitüd ve iletim hızları arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (120). Çalışma sonuçlarımız bu bulgularla benzerlik göstermektedir. Literatürde diyabetik nöropatisi olan hastalarda LANSS ve DN4 anketleri ile elektrofizyolojik parametrelerin arasındaki korelasyonu primer olarak inceleyen yeterli çalışma mevcut değildir. Cengizhan ve arkadaşları diyabetik hastalarda Michigan Nöropati Tarama Enstrümanı sonuçları ile elektrofizyolojik bulgular arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında sağ median motor sinir ve sol tibial motor sinir iletim

hızları ile Michigan Nöropati Tarama Enstrümanı skoru arasında negatif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit etmişlerdir (138). Michigan Nöropati Tarama Enstrümanında hastanın nöropatik semptomları evet-hayır şeklinde cevaplanacak 15 soruyla değerlendirilir ve ayakların fiziksel görünümü, ayaklarda ülser varlığı, ayak bileği refleks muayenesi ve vibrasyon duyusu doktor tarafından muayene edilir. DN4 ve LANSS anketleri de nöropatik ağrı yönünden Michigan Nöropati Tarama Enstrümanı ile benzer ve farklı sorgulamaları, nörolojik muayene yöntemlerini içerir. Hepsi nöropatik ağrı tespitinde geçerlilik çalışmaları yapılmış anketlerdir. Bu konuda yapılan çalışmalarda hasta popülasyonu ve çalışılan elektrofizyolojik parametrelerin değişiyor olması mevcut çalışmalarla karşılaştırma yapmayı zorlaştırmaktadır. Yine de nöropatik ağrının değerlendirilmesinde geçerliliği kanıtlanmış olan nöropatik ağrı anketleri ile EMG bulguları arasında korelasyon saptanması literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Nöropati şiddetinin belirlenmesi ve takibinde sinir iletim çalışmaları ile beraber nöropatik ağrı anketleri de kullanılmalıdır.

KKM ince lif nöropatisinin tespitinde yararlanılan bir tetkiktir. KKM ile ilgili yapılan korelasyon çalışmalarında genellikle nöropati şiddeti üzerinde durulmuştur. Ancak yine de kalın lif fonksiyonlarını gösteren tetkik yöntemleri ile korelasyon çalışmaları yapılmaktadır. Biz de bu çalışmamızda diyabetik bireylerde EMG bulguları ile KKM bulguları arasındaki korelasyonu inceledik. Shaishav ve arkadaşlarının KKM'nin diyabetik nöropati şiddetini tanımlamadaki rolünü araştırdıkları çalışmalarında nörofizyolojik parametrelerle KKM ve İENFD arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu çalışmada nörofizyolojik parametre olarak sural sinir iletim hızı, peroneal sinir amplitüdü ve peroneal sinir iletim hızı kullanılmıştır (139). Bizim çalışmamızda ise peroneal sinir amplitüdü ile CNFL arasında, peroneal sinir iletim hızı ile CNFD arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Tavakoli ve arkadaşlarının çalışmasında ise CNFD, CNBD ve CNFL ile sural sinir duysal iletim hızı arasında korelasyon tespit edilmiştir (94). Bizim çalışmamızda ise sağ ve sol sural sinir amplitüdleri ile CNFD ve CNFL arasında pozitif yönlü korelasyon tespit edilmiştir, sural sinir iletim hızları ile herhangi bir KKM parametresi arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Erekul ve arkadaşlarının çalışmasında EMG parametreleri kornea sinir lifi parametreleri ile karşılaştırıldığında, median motor sinir distal latansı dolayısıyla iletim hızı ile CNBD arasında ve median sinir DSAP

amplitüdü ile CNBD ve CNFL arasında ilişki saptanmıştır (140). Bizim çalışmamızda üst ekstremite periferik sinirleri amplitüd ve iletim hızları ile KKM parametreleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Çalışma sonuçlarının bu şekilde farklı sonuçlanması nörofizyolojik incelemelerin her çalışmada farklı sinirleri içermesinden kaynaklanıyor olabilir. Sinir iletim çalışmaları kalın sinir liflerinin fonksiyonlarını gösteriyor olsa da bu iki tetkik arasında ilişki saptanması önemlidir. Ancak yine de bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Benzer şekilde ince lif nöropatisi tanısında kullanılan İENFD ile elektrofizyolojik parametrelerin korelasyonunu inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Ziegler ve arkadaşlarının 86 tip 2 diyabet hastası ve 48 kontrolden oluşan çalışmalarında KKM ölçümleri ile medyan sinir motor iletim hızı, median sinir duysal iletim hızı ve sural sinir amplitüdü ile arasında korelasyon saptanmıştır. Çalışmada kullanılan elektrofizyolojik parametreler median, ulnar ve peroneal motor sinirler ve median, ulnar ve sural duysal amplitüd ve iletim hızlarıdır. Aynı çalışmada İENFD ile ulnar duysal sinir iletim hızı dışında tüm elektrofizyolojik ölçümlerle korelasyon tespit edilmiştir (125).

Çalışmamızın kısıtlılıklarından ilki kontrol grubundaki birey sayısının az olmasıdır. Kısıtlılık oluşturan bir diğer durum ise cilt biyopsisi, QST gibi tetkiklerle ince lif nöropatisi tanısı açısından kıyaslama yapılamamış olmasıdır. İleride yapılacak çalışmalarda ince lif nöropatisi açısından daha objektif bulgular sağlayan testlerin de kullanılmasıyla bu konuda daha çok veri elde edilecektir. KKM'nin ince lif nöropatisindeki tanısal değerini belirleyen çalışmaların çoğu cilt biyopsisi bulguları ile korele edilerek yapılmış ve tanısal açıdan güçlü bir tetkik olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle KKM'nin invaziv tetkiklere gerek duyulmadan ince lif nöropatisi tanısında kullanılabilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Nöropatik yakınmaları olan, klinik olarak diyabetik nöropati düşünülen bireylerin elektrofizyolojik bulgulara göre gruplandırılması, KKM ile değerlendirilmesi ve oluşan grupların kendi içinde ve kontrol grubu ile karşılaştırılması şeklinde planlanmış olan çalışmamızda literatürle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Elbette ki bu konuda daha fazla sayıda çalışma yapılması ince lif nöropatisi tanı sürecinin kolaylaşmasına katkıda bulunacaktır.

KKM kolay uygulanabilir, invaziv olmayan, tekrar edilebilirliği yüksek ve hızlı sonuç veren bir yöntemdir. İnce lif tutulumu ile ilgili erken tanı ve tedavi imkanları sağlaması açısından klinik öneme sahiptir. KKM'nin girişimsel olmayan ve kolay uygulanabilir bir tetkik olması günlük pratikte kullanımını giderek artıracaktır. Sonuç olarak nöropatik ağrısı olan diyabet hastalarında EMG'de polinöropati lehine anlamlı bulgu tespit edilemediğinde KKM ile korneal sinir liflerinin değerlendirilmesi mümkündür. İnce lif nöropatisinin bu şekilde tanı almasıyla birlikte komplikasyonların yönetimi de kolaylaşacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1.Çalışmaya katılan DM tanılı hastalar ve sağlıklı kontroller Grup 1; DM'si ve nöropatik ağrısı olan ve elektrofizyolojik incelemede polinöropati tespit edilen hastalardan, Grup 2; DM'si ve nöropatik ağrısı olan ve elektrofizyolojik incelemenin normal olduğu hastalardan ve Grup 3 sağlıklı bireylerden oluşacak şekilde sınıflandırıldı.

2.Grup 1'de 19, Grup 2'de 37 ve Grup 3'de ise 18 kişi bulunmaktadır.

3.Yaş değerleri açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0.06$).

4.Cinsiyet açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.088$).

5.Gruplar bazında VKİ değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0.108$).

6.Grup 1 ve Grup 2'de yer alan bireylerin %91.1'i (n=51) tip 2 ve %8.9'u (n=5) tip 1 diyabettir.

7.Grup 1 ve Grup 2'de yer alan bireylerin gruplar bazında diyabet süresi ve nöropatik ağrı süreleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (sırasıyla; $p=0.356$, $p=0.448$)

8.Grup 1 ve Grup 2'deki bireylerin ek hastalıkları incelendiğinde en sık görülen ek hastalık hipertansiyon olarak tespit edilmiştir.

9.Kan glukoz düzeyi ortalaması Grup 1'de 166.11±60.22 mg/dl, Grup 2'de 168.16±66.57 mg/dl ve Grup 3'de 88.33±13.33 mg/dl olarak saptanmıştır. Bireylerin gruplar bazında kan glukoz düzeyi değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.001$). Farklılık oluşturan gruplar Grup 1-Grup 3 ve Grup 2-Grup 3 şeklindedir (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.001$).

10.HbA1c düzeyi ortalaması Grup 1'de 8.52±1.42, Grup 2'de 8.52±1.80 ve Grup 3'de 5.38±0.18 olarak saptanmıştır. Gruplar bazında HbA1c değerleri

istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.001$). Farklılığı yaratan gruplar Grup 1-Grup 3 ve Grup 2-Grup 3 şeklindedir (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.001$)

11.Grup 1 ve Grup 2 değerlendirildiğinde DN4 ve LANSS skorları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (sırasıyla $p=0.030$, $p=0.001$)). Grup 2'de yer alan bireylerin DN4 ve LANSS skorlarının daha düşük olduğu görülmüştür. Primer olarak ince liflerin etkilendiği grupta; primer olarak kalın liflerin etkilendiği gruba göre nöropatik ağrı semptomlarının daha hafif olması nöropatik ağrı patogenezinde ince lif tutulumu dışında mekanizmaların da etkili olduğunu düşündürmektedir.

12.Üç grup arasında CNFD değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.047$). Farklılığı yaratan gruplar Grup 1-Grup 3 ve Grup 2-Grup 3 şeklindedir (sırasıyla; $p=0.018$, $p=0.048$). Üç grup arasında CNBD, CNFL, CTBD, CTFA, CNFW ve CfracDim değerlerinin ortalamaları arasında ise farklılık bulunmamıştır.

13.Diyabetik hastalar ve sağlıklı bireyler incelendiğinde CNFD ve CNFL değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (sırasıyla $p=0.018$, $p=0.047$). Diyabetik grupta olan bireylerin CNFD ve CNFL değerleri daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular diyabetik hastalarda elektrofizyolojik olarak aşikâr polinöropati saptanıp saptanmamasından bağımsız olarak korneadaki sinir lifi tabakasının da belirgin olarak tutulduğunu düşündürmektedir.

14.Nöropatik ağrı süresi, DN4 skoru ve LANSS skoru ile KKM bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

15.Grup 1-Grup 2 ve Grup 1-Grup 3 arasında n.medianus, n.ulnaris, sağ ve sol n.suralis DSAP amplitüd değerleri ortalaması ile sağ n.peronealis ve sağ n.tibialis BKAP amplitüd değerleri ortalaması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Literatürle uyumlu olarak duysal sinirlerin ön planda etkilendiği ve motor sinirlerin de alt ekstremitede daha erken etkilenmeye başladığı görülmüştür.

16.Diyabetik bireylerin EMG bulgularından median motor, ulnar motor ve sol tibial motor sinir iletim hızı ile diyabet hastalık süresi arasında negatif yönlü, zayıf, doğrusal ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bireylerin diyabet hastalık

süresi artarken motor sinir iletim hızlarının yavaşladığı tespit edilmiştir. Hiperglisemi süresinin uzaması ile periferik nöropati şiddetinin artıyor olması bu durumun sebebi olarak düşünülmüştür.

17.Diyabetik bireylerde tibial motor sinir iletim hızı ile DN4 ve bilateral tibial sinir motor iletim hızı değerleri ve bilateral sural sinir DSAP amplitüdleri ile LANSS skorları arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Nöropatik ağrı anketleri ile EMG bulguları arasında korelasyon saptanması literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Nöropati şiddetinin belirlenmesi ve takibinde sinir iletim çalışmaları ile beraber nöropatik ağrı anketleri de kullanılmalıdır.

18.Diyabetik bireylerde EMG bulguları ile KKM bulguları arasındaki korelasyonu incelediğimizde peroneal sinir amplitüdü ile CNFL arasında, peroneal sinir iletim hızı ile CNFD arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Sağ ve sol sural sinir amplitüdleri ile CNFD ve CNFL arasında pozitif yönlü korelasyon tespit edilmiştir. Sinir iletim çalışmaları kalın sinir liflerinin fonksiyonlarını gösteriyor olsa da bu iki tetkik arasında ilişki saptanması önemlidir.

19.Sonuç olarak nöropatik yakınmaları olan, klinik olarak diyabetik polinöropati düşünülen bireylerin elektrofizyolojik bulgulara göre gruplandırılması, KKM ile değerlendirilmesi ve oluşan grupların kendi içinde ve kontrol grubu ile karşılaştırılması şeklinde planlanmış olan çalışmamızda literatürle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

20.KKM kolay uygulanabilir, invaziv olmayan, tekrar edilebilirliği yüksek ve hızlı sonuç veren bir yöntemdir. İnce lif tutulumu ile ilgili erken tanı ve tedavi imkanları sağlaması açısından klinik öneme sahiptir.

7. KAYNAKLAR

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2019;157. Available from: https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843
2. Nakagawa Y, Marshall A, Yang H, Sloan G, Ye Y, Wang S, et al. New Perspective in Diabetic Neuropathy: From the Periphery to the Brain, a Call for Early Detection, and Precision Medicine. Front Endocrinol | www.frontiersin.org. 2020;1:929.
3. Maddaloni E, Sabatino F. In vivo corneal confocal microscopy in diabetes: Where we are and where we can get. World J Diabetes [Internet]. 2016;7(17):406. Available from: /pmc/articles/PMC5027004/
4. Türkiye Diyabet Vakfı. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. 2021.
5. Karamanou M et al. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. World J Diabetes [Internet]. 2016;7(1):1–7. Available from: http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v7.i1.1
6. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013;28(2):169–80.
7. World Health Organization. The top ten causes of death [Internet]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death
8. Diabetes DOF. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2013;36(SUPPL.1):67–74.
9. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care [Internet]. 2017;40(1):136–54. Available from: https://care.diabetesjournals.org/content/40/1/136
10. PJ D, KM K, JL K, WJ L, R K, JM P, et al. The prevalence by staged severity

of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology [Internet]. 1993;43(4):817–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8469345/

11. Pfannkuche A, Alhajjar A, Ming A, Walter I, Piehler C, Mertens PR. Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy in a diabetics cohort: Register initiative "diabetes and nerves." Endocr Metab Sci [Internet]. 2020;1(1–2):100053. Available from: https://doi.org/10.1016/j.endmts.2020.100053
12. Erbas T, Ertas M, Yucel A, Keskinaslan A, Senocak M, Group TS. Prevalence of Peripheral Neuropathy and Painful Peripheral Neuropathy in Turkish Diabetic Patients. J Clin Neurophysiol [Internet]. 2011;28(1). Available from: https://journals.lww.com/clinicalneurophys/Fulltext/2011/02000/Prevalence_of_Peripheral_Neuropathy_and_Painful.9.aspx
13. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Vol. 39, International Journal of Biochemistry and Cell Biology. Pergamon; 2007. p. 44–84.
14. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry, and role in human disease. Am J Med [Internet]. 1991 Sep 30;91(3):S14–22. Available from: http://www.amjmed.com/article/0002934391902797/fulltext
15. Matough FA, Budin SB, Hamid ZA, Alwahaibi N, Mohamed J. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Complications. Sultan Qaboos Univ Med J [Internet]. 2012;12(1):5. Available from: /pmc/articles/PMC3286717/
16. Paul S, Ali A, Katare R. Molecular complexities underlying the vascular complications of diabetes mellitus – A comprehensive review. J Diabetes Complications [Internet]. 2020;34(8):107613. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107613
17. Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. Curr Pharm Des. 2008;14(10):953–61.
18. Ramasamy R, Vannucci SJ, Shi S, Yan D, Herold K, Fang Yan S, et al.

REVIEW Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation. Glycobiology [Internet]. 2005;15(7):16–28. Available from: https://academic.oup.com/glycob/article/15/7/16R/689769

19. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2019 Jun 13;5(1):42. Available from: /pmc/articles/PMC7096070/
20. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature [Internet]. 2001;414(6865):813–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11742414/
21. Geraldes P, King GL. Activation of Protein Kinase C Isoforms and Its Impact on Diabetic Complications. Circ Res [Internet]. 2010;106(8):1319–31. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.110.217117
22. Tok F, Kocyigit Kaymakcioglu B. A New Approach in Cancer Treatment: Poly(ADP-Ribose) Polymerase-1 Inhibitors. J Marmara Univ Inst Heal Sci. 2015;1(1):1.
23. SB W, AB G, FK T, HH T, MA R, DC S, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. Circulation [Internet]. 1998;97(17):1695–701. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9591763/
24. Hayden MR, Sowers JR, Tyagi SC. The central role of vascular extracellular matrix and basement membrane remodeling in metabolic syndrome and type 2 diabetes: the matrix preloaded. Cardiovasc Diabetol 2005 41 [Internet]. 2005 Jun 28;4(1):1–20. Available from: https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2840-4-9
25. Mahadevan A, Krishna SS. Mechanisms of Vascular Defects in Diabetes Mellitus. Mech Vasc Defects Diabetes Mellit. 2017;249–72.
26. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal symmetric polyneuropathy a review. JAMA-Journal Am Med Assoc. 2015;314(20):2172–81.
27. Bodman MA VM. Peripheral Diabetic Neuropathy. In StatPearls Publishing; 2021. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442009/

28. Said G. Diabetic neuropathy - A review. Nat Clin Pract Neurol. 2007;3(6):331–40.
29. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. Diabetes Care [Internet]. 2003;26(5):1553–79. Available from: https://care.diabetesjournals.org/content/26/5/1553
30. Kempler P, Amarenco G, Freeman R, Frontoni S, Horowitz M, Stevens M, et al. Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes. Vol. 27, Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2011. p. 665–77.
31. Clarke BF, Ewing DJ, Campbell IW. Diabetic Autonomic Neuropathy. Vol. 17, Diabetologia. 1979.
32. Shakher J, Stevens MJ. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy Dovepress Update on the management of diabetic polyneuropathies. Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther [Internet]. 2011;4–289. Available from: http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S11324
33. Uzuner B, Ketenci S, Salbaş E. Diyabetik Nöropatiye Genel Yaklaşım. Acta Medica Alanya. 2020;4(3):296–308.
34. Adour KK, Wingerd J, Doty HE. Prevalence of concurrent diabetes mellitus and idiopathic facial paralysis (Bell's palsy). Diabetes. 1975;24(5):449–51.
35. Longstreth GF. Diabetic thoracic polyradiculopathy. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005;19(2):275–81.
36. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain. 2005;114(1–2):29–36.
37. EL F, MJ S, PK T, MB B, N C, DA G. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. Diabetes Care [Internet]. 1994;17(11):1281–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7821168/
38. Bril V, Tomioka S, Buchanan RA, Perkins BA, Group the mTCNS S. Reliability and validity of the modified Toronto Clinical Neuropathy Score in diabetic sensorimotor polyneuropathy. Diabet Med [Internet]. 2009

Mar;26(3):240. Available from: /pmc/articles/PMC2871179/

39. M B. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. Pain [Internet]. 2001;92(1–2):147–57. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11323136/
40. DR C, V C, K C, D L, M S, M M, et al. Total neuropathy score: validation and reliability study. Neurology [Internet]. 1999;53(8):1660–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10563609/
41. Demir N. Polinöropatilerde Sinir İletimi : Metabolik Nöropatiler (Diyabetik Nöropati, Üremik Nöropati) ve Alkolik Nöropati. Türkiye Klin Nöroloji Özel Sayısı. 2014;7(1):82–6.
42. Cvijanović M, Ilin M, Slankamenac P, Horvat SB, Jovin Z. The sensitivity of electromyoneurography in the diagnosis of diabetic polyneuropathy. Med Pregl. 2011;64(1–2):11–4.
43. Preston, David C. SBE. Axonal Polyneuropathy. In: Electromyography and Neuromuscular Disorders. 2021. p. 495–7.
44. Cumhur E. Diyabetik Nöropatiler. In: Sentral ve Periferik EMG Kitabı. 2006. p. 212–4.
45. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI, et al. European federation of neurological societies/peripheral nerve society guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. report of a joint task force of the european fe-deration of neurological societies and the peripheral ne. Eur J Neurol. 2010;17(7):903-e49.
46. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, et al. Practice Parameter: Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: Role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review): Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnosti. Neurology. 2009;72(2):177–84.
47. Bevilacqua NJ, Rogers LC, Malik RA, Armstrong DG. Technique of the Sural Nerve Biopsy. J Foot Ankle Surg. 2007;46(2):139–42.
48. Cumhur E. Otonom Sinir Sistemi. In: Sentral ve Periferik EMG Kitabı. 2006. p. 887.

49. Lacomis D. Small-fiber neuropathy. Muscle and Nerve. 2002;26(2):173–88.
50. Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, Montagna P. Sympathetic skin response: Basic mechanisms and clinical applications. Vol. 13, Clinical Autonomic Research. 2003. p. 256–70.
51. Gutrecht JA. Sympathetic skin response. J Clin Neurophysiol. 1994;11(5):519-.
52. Low PA, Caskey PE, Tuck RR, Fealey RD, Dyck PJ. Quantitative sudomotor axon reflex test in normal and neuropathic subjects. Ann Neurol. 1983;14(5):573–80.
53. Illigens BMW, Gibbons CH. Sweat testing to evaluate autonomic function. Clin Auton Res. 2009;19(2):79–87.
54. Low VA, Sandroni P, Fealey RD, Low PA. Detection of small-fiber neuropathy by sudomotor testing. Muscle Nerve. 2006;34(1):57–61.
55. Papanas N, Ziegler D. New diagnostic tests for diabetic distal symmetric polyneuropathy. J Diabetes Complications [Internet]. 2011;25(1):44–51. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2009.09.006
56. Quattrini C, Jeziorska M, Tavakoli M, Begum P, Boulton AJM, Malik RA. The Neuropad test: A visual indicator test for human diabetic neuropathy. Diabetologia. 2008;51(6):1046–50.
57. Papanas N, Papatheodorou K, Christakidis D, Papazoglou D, Giassakis G, Piperidou H, et al. Evaluation of a new indicator test for sudomotor function (neuropad®) in the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2005;113(4):195–8.
58. Shahani BT, Day TJ, Cros D, Khalil N, Kneebone CS. RR Interval Variation and the Sympathetic Skin Response in the Assessment of Autonomic Function in Peripheral Neuropathy. Arch Neurol [Internet]. 1990 Jun 1;47(6):659–64. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/590164
59. Boulton AJM, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Sue Kirkman M, et al. Comprehensive fool examination and risk assessment: A report of the task force of the foot care interest group of the American diabetes association, with endorsement by the American association of clinical

endocrinologists [Internet]. Vol. 88, Physical Therapy. 2008. p. 1437–43. Available from: http://creativecommons.

60. Mustapa A, Justine M, Mohd Mustafah N, Jamil N, Manaf H. Postural Control and Gait Performance in the Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review [Internet]. Vol. 2016, BioMed Research International. 2016. Available from: http://dx.doi.org/10.1155/2016/9305025
61. Timar B, Timar R, Gaiță L, Oancea C, Levai C, Lungeanu D. The impact of diabetic neuropathy on balance and on the risk of falls in patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study. PLoS One. 2016;11(4):1–11.
62. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, et al. The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy Are Improved With α-Lipoic Acid. Diabetes Care [Internet]. 2003;26(3):770–6. Available from: https://care.diabetesjournals.org/content/26/3/770
63. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, et al. Oral treatment with α-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. Diabetes Care. 2006;29(11):2365–70.
64. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology [Internet]. 2011;76(20):1758–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21482920/
65. Boulton AJ, Kempler P, Ametov A, Ziegler D. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? Vol. 29, Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2013. p. 327–33.
66. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. TEMD. 2020;
67. Wiffen PJ, Derry S, Lunn MPT, Moore RA. Topiramate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013;2013(5). Available from: /pmc/articles/PMC8406931/
68. Tassone DM, Boyce E, Guyer J, Nuzum D. Pregabalin: A novel γ-

aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. Clin Ther. 2007;29(1):26–48.

69. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults [Internet]. Vol. 2019, Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019. Available from: www.cochranelibrary.com
70. Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations [Internet]. Vol. 175, Revue Neurologique. 2019. p. 46–50. Available from: https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.08.005
71. Raskin J, Wang F, Pritchett YL, Goldstein DJ. Duloxetine for patients with diabetic peripheral neuropathic pain: a 6-month open-label safety study. Pain Med [Internet]. 2006;7(5):373–85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17014595/
72. Hardy T, Sachson R, Shen S, Armbruster M, Boulton AJM. Does Treatment With Duloxetine for Neuropathic Pain Impact Glycemic Control? Diabetes Care [Internet]. 2007;30(1):21–6. Available from: https://care.diabetesjournals.org/content/30/1/21
73. Keskinbora K, Aydinli I. Atipik opioid analjezik: Tramadol. Vol. 18, Ağrı. 2006. p. 5–19.
74. Bayram H, Elçioğlu HK. Diyabetik Nöropatiye Güncel Tedavi Yaklaşımları. Marmara Pharm J. 2016;20:252–62.
75. Yang X-D, Fang P-F, Xiang D-X, Yang Y-Y. Topical treatments for diabetic neuropathic pain. Exp Ther Med [Internet]. 2019;17(3):1963. Available from: /pmc/articles/PMC6364237/
76. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic Neuropathy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2013;42(4):747–87.
77. Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. Int J Immunopathol Pharmacol [Internet]. 2019;33. Available from: /pmc/articles/PMC6431761/
78. Bulut M, Özcan A, Çakan T, Bektaş M, Çulha C. The Comparison of Effectiveness of TENS and Placebo TENS in Peripheral Neuropathic Pain in Patients with Type II Diabetes Mellitus. Turkiye Klin J Med Sci [Internet].

2011;31(4):913–8. Available from: https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-the-comparison-of-effectiveness-of-tens-and-placebo-tens-in-peripheral-neuropathic-pain-in-patients-with-type-ii-diabetes-mellitus-60886.html

79. Jin DM, Xu Y, Geng DF, Yan T Bin. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2010;89(1):10–5. Available from: http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168822710001634/fulltext
80. Haroutounian S, Todorovic MS, Leinders M, Campagnolo M, Gewandter JS, Dworkin RH, et al. Diagnostic criteria for idiopathic small fiber neuropathy: A systematic review. Muscle and Nerve. 2020;63(2):170–7.
81. Peters MJH, Bakkers M, Merkies ISJ, Hoeijmakers JGJ, Van Raak EPM, Faber CG. Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: A survey in the Netherlands. Neurology. 2013;81(15):1356–60.
82. Hoitsma E, Reulen JPH, De Baets M, Drent M, Spaans F, Faber CG. Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder. J Neurol Sci [Internet]. 2004;227(1):119–30. Available from: http://www.jns-journal.com/article/S0022510X04003211/fulltext
83. Gross F, Üçeyler N. Mechanisms of small nerve fiber pathology. Neurosci Lett [Internet]. 2020;737(August):135316. Available from: https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135316
84. Sène D. Small fiber neuropathy: Diagnosis, causes, and treatment. Jt Bone Spine [Internet]. 2018;85(5):553–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.11.002
85. Javed S, Petropoulos IN, Tavakoli M, Malik RA. Clinical and diagnostic features of small fiber damage in diabetic polyneuropathy [Internet]. 1st ed. Vol. 126, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2014. 275–290 p. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-53480-4.00019-9
86. Tavee J, Zhou L. Small fiber neuropathy: A burning problem [Internet]. Vol. 76, Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2009. p. 297–305. Available from:

www.ccjm.org

87. Tavee JO. Office approach to small fiber neuropathy. Cleve Clin J Med [Internet]. 2018;85(10):801–12. Available from: https://www.ccjm.org/content/85/10/801

88. Schaefer C, Mann R, Sadosky A, Daniel S, Parsons B, Nalamachu S, et al. Health status, function, productivity, and costs among individuals with idiopathic painful peripheral neuropathy with small fiber involvement in the United States: Results from a retrospective chart review and cross-sectional survey [Internet]. Vol. 17, Journal of Medical Economics. 2014. p. 394–407. Available from: https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ijme20

89. de Greef BTA, Hoeijmakers JGJ, Gorissen-Brouwers CML, Geerts M, Faber CG, Merkies ISJ. Associated conditions in small fiber neuropathy – a large cohort study and review of the literature. Eur J Neurol. 2018;25(2):348–55.

90. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. Brain [Internet]. 2008;131(7):1912–25. Available from: https://academic.oup.com/brain/article/131/7/1912/384848

91. Al-Shekhlee A, Chelimsky TC, Preston DC. Review: Small-fiber neuropathy. Neurologist [Internet]. 2002;8(4):237–53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12803683/

92. Krarup C. An update on electrophysiological studies in neuropathy. Curr Opin Neurol [Internet]. 2003;16(5):603–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14501845/

93. Raasing LRM, Vogels OJM, Veltkamp M, Van Swol CFP, Grutters JC. Current View of Diagnosing Small Fiber Neuropathy. J Neuromuscul Dis. 2021;8(2):185–207.

94. Tavakoli M, Marshall A, Pitceathly R, Fadavi H, Gow D, Roberts ME, et al. Corneal confocal microscopy: A novel means to detect nerve fibre damage in idiopathic small fibre neuropathy. Exp Neurol. 2010;223(1):245–50.

95. Chiang MC, Tseng MT, Pan CL, Chao CC, Hsieh ST. Progress in the treatment of small fiber peripheral neuropathy. Expert Rev Neurother. 2015

Mar 1;15(3):305–13.

96. Hovaguimian A, Gibbons CH. Diagnosis and treatment of pain in small-fiber neuropathy. Curr Pain Headache Rep. 2011 Jun;15(3):193–200.
97. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. J Cataract Refract Surg [Internet]. 2011;37(3):588–98. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21333881/
98. Jirsova K. The Cornea, Anatomy and Function. In: Light and Specular Microscopy of the Cornea. 2017.
99. Al-Aqaba MA, Dhillon VK, Mohammed I, Said DG, Dua HS. Corneal nerves in health and disease. Prog Retin Eye Res. 2019;73:100762.
100. Yang AY, Chow J, Liu J. Corneal Innervation and Sensation: The Eye and Beyond. Vol. 91, Yale Journal of Biology and Medicine. 2018.
101. Minsky M. Memoir on Inventing the Confocal Scanning Microscope. Scanning. 1998;10(4):128–38.
102. Erkan Balcı K ve ark. Sağlıklı Bireylerde Kornea İçi Hücre Yoğunluklarının İn Vivo Konfokal Mikroskopi ile Değerlendirilmesi. Turkiye Klin J Ophthalmol. 2010;19(1):5–12.
103. Patel D V., McGhee CNJ. Contemporary in vivo confocal microscopy of the living human cornea using white light and laser scanning techniques: a major review. Clin Experiment Ophthalmol [Internet]. 2007;35(1):71–88. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17300580/
104. Utine AC. Speküler Mikroskopi ve Konfokal Mikroskopi-Çalışma Mekanizmaları ve Oftalmolojideki Uygulamaları. Turkiye Klin J Ophthalmol. 2011;20(2):89–98.
105. Cruzat A, Qazi Y, Hamrah P. In Vivo Confocal Microscopy of Corneal Nerves in Health and Disease HHS Public Access. Ocul Surf. 2017;15(1):15–47.
106. Petropoulos IN, Ponirakis G, Khan A, Gad H, Almuhannadi H, Brines M, et al. Corneal confocal microscopy: ready for prime time. Clin Exp Optom. 2020;103(3):265–77.
107. Stachs O, Guthoff RF, Aumann S. In Vivo Confocal Scanning Laser Microscopy. In: High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology

[Internet]. 2019. p. 263–84. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-16638-0_12

108. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. Cornea [Internet]. 2001;20(4):374–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11333324/

109. Kim J, Markoulli M. Automatic analysis of corneal nerves imaged using in vivo confocal microscopy. Vol. 101, Clinical and Experimental Optometry. 2018. p. 147–61.

110. Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S, Moscardelli F, V P, C EC. In vivo confocal microscopy morphometric analysis of corneal subbasal nerve plexus in dry eye disease using newly developed fully automated system. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol [Internet]. 2019;257(3):583–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30637452/

111. Güntel M, Uysal A. Diyabetik Periferik Nöropati ve Vitamin D İlişkisi. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Derg [Internet]. 2021;12(43):100–5. Available from: https://dergipark.org.tr/tr/pub/mkutfd/issue/64529/944560

112. Truini A, Spallone V, Morganti R, Tamburin S, Zanette G, Schenone A, et al. A cross-sectional study investigating frequency and features of definitely diagnosed diabetic painful polyneuropathy. Pain [Internet]. 2018;159(12):2658–66. Available from: http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001378

113. Reja A, Tesfaye S, Harris ND, Ward JD. Is ACE Inhibition with Lisinopril Helpful in Diabetic Neuropathy? Diabet Med. 1995;12(4):307–9.

114. Y-Z Forrest K, Maser RE, Pambianco G, Becker DJ, Orchard TJ. Hypertension as a Risk Factor for Diabetic Neuropathy A Prospective Study. Diabetes [Internet]. 1997;46:665–70. Available from: http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/46/4/665/555040/46-4-665.pdf

115. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med [Internet]. 1995;333(2):89–94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7777034/

116. Walk D, Zaretskaya M, Parry GJ. Symptom duration and clinical features in

painful sensory neuropathy with and without nerve conduction abnormalities. J Neurol Sci [Internet]. 2003;214(1–2):3–6. Available from: www.elsevier.com/locate/jns

117. Shun CT, Chang YC, Wu HP, Hsieh SC, Lin WM, Lin YH, et al. Skin denervation in type 2 diabetes: Correlations with diabetic duration and functional impairments. Brain [Internet]. 2004;127(7):1593–605. Available from: https://academic.oup.com/brain/article/127/7/1593/266255
118. Arimura A, Deguchi T, Sugimoto K, Uto T, Nakamura T, Arimura Y, et al. Intraepidermal nerve fiber density and nerve conduction study parameters correlate with clinical staging of diabetic polyneuropathy. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2013;99(1):24–9. Available from: http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168822712003300/fulltext
119. Yıldırım A ve ark. The Relation between Distal Symmetrical Polyneuropathy Severity and HbA1c Level of Patients Diagnosed as Type 2 Diabetes Mellitus. Istanbul Med J. 2014;15(3):175–7.
120. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Greco C, Cacciotti L, Marfia GA. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. Diabet Med [Internet]. 2012;29(5):578–85. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1464-5491.2011.03500.x
121. Güral G. Ağrılı Polinöropatilerin Erken Tanısında Kantitatif Duysal Test, Elektromiyografi ve Nörolojik Muayene Yöntemlerinin Karşılaştırılması. Celal Bayar Üniversitesi; 2011.
122. Sorensen L, Molyneaux L, Yue DK. The relationship among pain, sensory loss, and small nerve fibers in diabetes. Diabetes Care. 2006;29(4):883–7.
123. Jin Y, Wang W, Chen W, Guo S, Li C, Zhu D, et al. Corneal Confocal Microscopy: A Useful Tool for Diagnosis of Small Fiber Neuropathy in Type 2 Diabetes. J Diabetes Investig. 2021;1–7.
124. Tavakoli M, Quattrini C, Abbott C, Kallinikos P, Marshall A, Finnigan J, et al. Corneal Confocal Microscopy: A novel noninvasive test to diagnose and stratify the severity of human diabetic neuropathy. Diabetes Care [Internet]. 2010;33(8):1792. Available from: /pmc/articles/PMC2909064/

125. Ziegler D, Papanas N, Zhivov A, Allgeier S, Winter K, Ziegler I, et al. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. Diabetes [Internet]. 2014;63(7):2454–63. Available from: http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/63/7/2454/576409/2454.pdf
126. Misra SL, Slater JA, McGhee CNJ, Pradhan M, Braatvedt GD. Corneal Confocal Microscopy in Type 1 Diabetes Mellitus: A Six-Year Longitudinal Study. Transl Vis Sci Technol [Internet]. 2022;11(1):17. Available from: /pmc/articles/PMC8762696/
127. Ferdousi M, Azmi S, Kalteniece A, Petropoulos IN, Ponirakis G, Asghar O, et al. Greater small nerve fibre damage in the skin and cornea of type 1 diabetic patients with painful compared to painless diabetic neuropathy. Eur J Neurol [Internet]. 2021;28(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33523534/
128. Perkins B, Bril V. Electrophysiologic testing in diabetic neuropathy. Handb Clin Neurol. 2014;126:235–48.
129. Zhang Y, Li J, Wang T, Wang J. Amplitude of sensory nerve action potential in early stage diabetic peripheral neuropathy: An analysis of 500 cases. Neural Regen Res [Internet]. 2014;9(14):1389–94. Available from: www.nrronline.org
130. Kayser-Gatchalian MC, Neundörfer B. Sural nerve conduction in mild polyneuropathy. J Neurol. 1984;231(3):122–5.
131. Kang JH, Lee YS. Sensory nerve conduction studies in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy: Electrophysiological features. J Phys Ther Sci. 2012;24(1):139–42.
132. Sepat P, Wasnik S. Sensory nerve conduction study of median ulnar and radial nerves in type 2 diabetic individuals in the age group 40–80 years. Heliyon [Internet]. 2020;6(10). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33150211/
133. Karsidag S, Morali S, Sargin M, Salman S, Karsidag K, Us O. The electrophysiological findings of subclinical neuropathy in patients with recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract.

2005;67(3):211–9.

134. Dyck PJ, Karnes JL, O' Brien PC, Litchy WJ, Low PA, Melton LJ. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: Reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. Neurology [Internet]. 1992;42(6):1164–70. Available from: https://n.neurology.org/content/42/6/1164

135. Bi J, Lu ZN, Chu H, Dong HJ. Diagnostic significance of sensory nerve action potential amplitude in early-stage diabetic neuropathy. Chinese J Neurol. 2008;41(10):657–60.

136. Wakode SL. Predictors of Nerve Conduction Study Parameters among Type 2 Diabetic Patients: A Cross -Sectional Study. Biomed J Sci Tech Res [Internet]. 2018;11(2):001–4. Available from: https://biomedres.us/fulltexts/BJSTR.MS.ID.002060.php

137. Charles M, Soedamah-Muthu SS, Tesfaye S, Fuller JH, Arezzo JC, Chaturvedi N, et al. Low peripheral nerve conduction velocities and amplitudes are strongly related to diabetic microvascular complications in type 1 diabetes: The EURODIAB prospective complications study. Diabetes Care [Internet]. 2010;33(12):2648–53. Available from: http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/dc10-0456/DC1.

138. Cengizhan E. Diyabetik Hastalarda Michigan Nöropati Enstrümanı Bulgularının Elektrofizyolojik Bulgularla Bağlantısı. 2010.

139. Dhage S, Ferdousi M, Adam S, Ho JH, Kalteniece A, Azmi S, et al. Corneal confocal microscopy identifies small fibre damage and progression of diabetic neuropathy. Sci Rep [Internet]. 2021;11(1):1859. Available from: https://doi.org/10.1038/s41598-021-81302-8

140. Erekul G. Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında İn Vivo Korneal Konfokal Mikroskop ile İncelenen Korneal Nöropati ile Nefropati Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. 2016.

8. EKLER

EK 1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

"Diabetes Mellituslu hastalarda ince lif nöropatisi varlığının korneal konfokal mikroskopi ile araştırılması" isimli çalışmada gönüllü olarak yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyunuz.

Diyabet hastalarında kontrolsüz, yüksek kan şekerine bağlı oluşan durumlardan biri de sinirlerin hasar görmesiyle ortaya çıkan diyabetik polinöropati tablosudur. Polinöropati omurilikten çıkan periferik (çevresel) sinirlerin yaygın tutulumuna verilen addır. Polinöropati varlığında ayaklarda; tabanlardan başlayan uyuşma, yanma, batma, karıncalanma, elektrik çarpması, ağrı gibi şikayetler olur. Diyabetik nöropatik ağrı hastanın yaşan kalitesini önemli ölçüde bozan ciddi bir durumdur. Bu nedenle erken tanı koyulması hem diyabetin kontrol altına alınmasını sağlamakta hem de hastanın yaşam kalitesini arttırmaktadır. Diyabetik polinöropatiye tanı koyulmasında elektromiyografi (EMG) tetkiki önemli yer tutar. Ancak standart EMG ile alınan sonuçlar kalın çaplı sinir liflerinin fonksiyonları hakkında bilgi verirken, ince lif tutulumu hakkında yeterli bilgi vermez. Bu nedenle EMG'nin normal bulunması bu tanıyı dışlamaz. Dolayısıyla ince lif tutulumunu gösteren, kolay uygulanabilir, girişimsel olmayan, pratik tetkiklere ihtiyaç vardır. Bu amaçla; diyabetik polinöropati hastalarında ve sağlıklı gönüllülerde EMG ve korneal konfokal mikroskopi (KKM) tetkikleri ile inceleme yapılacaktır.

EMG; kasların, sinirlerin ve sinir köklerinin elektriksel özelliklerinin ölçülmesi yoluyla bu yapıların durumlarının değerlendirildiği bir tetkiktir. EMG tetkiki iki kısımda yapılır: 1) Sinirlerin incelenmesi 2) Kasların incelenmesi. Düşünülen ön tanıya göre her ikisinin veya yalnızca birinin yapılması gerekebilir. İnceleme süresi işlemin kapsamına göre 15 dakika ile 1 saat arasındadır. Sinirlerin incelenmesi sırasında kol, bacak veya diğer vücut kısımlarında seçilen bazı sinirler,

deri üzerine yerleştirilen bir elektrot aracılığı ile elektrik akımı verilerek uyarılır. Elektrik akımı kişide hoşa gitmeyen fakat dayanılabilir bir his oluşturur. Verilen uyarı ile sinirde ortaya çıkan elektriksel aktiviteler çeşitli şekillerde ölçülür. Bir EMG incelemesi sırasında genellikle böyle 5-10 sinirden ölçüm yapılır. Kasların incelenmesi sırasında ise iğne şeklinde bir elektrot kol, bacak veya diğer vücut kısımlarında seçilen bir kas içine yerleştirilerek kastaki elektriksel aktiviteler incelenir. Bu işlem genellikle ağrısızdır veya katlanılabilir derecede hafif şiddette bir ağrı oluşturur. Kullanılan elektrot, enjeksiyon iğnelerine benzer boyut ve görünümdedir, tek kullanımlıktır. Bir EMG tetkikinde incelenmesi gereken kas sayısı düşünülen tanıya göre değişir; genellikle 1-10 arası sayıda kas incelenir. EMG'nin, elektrikle uyarım ve iğne ile inceleme sırasında ortaya çıkan ağrı dışında beklenen bir yan etkisi ve bilinen kalıcı bir zararı yoktur.

Korneal konfokal mikroskopi; gözün en ön kısmında yer alan saydam kornea yapısının tabakalarını hücresel seviyede gerçek zamanlı görüntülerle, yüksek çözünürlükte inceleme imkânı sunan, girişimsel olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Görüntülemeden önce korneanızı uyuşturmak için bir damla ve jel uygulanır. Gözünüze zararlı olabilecek bir ışık ya da enerji kullanılmaz, dokularınızda hiçbir değişikliğe neden olmaz.

Katılımcıların Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji polikliniğinde hastalığa yönelik öyküsü alınıp, nörolojik muayenesi yapılması sonrasında ağrıyı değerlendirmeye yönelik anket uygulanacak ve Nöroloji Kliniği Klinik Nörofizyoloji laboratuvarında EMG tetkiki ve Göz Hastalıkları Bölümünde korneal konfokal mikroskopi tetkiki yapılacaktır.

Bu araştırmanın amacı diyabetli hastalarda diyabete bağlı sinir hasarı gelişip gelişmediğinin tespit edilmesi ve rutin olarak uygulanan EMG çalışmalarında saptanamayan ince lif tutulumuna tanı koydurabilecek yeni tekniklerin araştırılmasıdır.

Çalışmamızın 6 ay devam etmesi planlanmaktadır. Ancak araştırmaya katıldığınızda çalışmaya ayıracağınız süre yaklaşık 60 dakikadır. Bu araştırma ile ilgili olarak önceden uygulamanız gereken bir sorumluluğunuz yoktur. Bu çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme

yapılmayacaktır. Kişisel bilgileriniz çalışmayı yapan araştırma ekibi tarafından araştırmayı ve istatistiksel analizleri sürdürmek amacıyla kullanılacaktır. Ayrıca araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Ancak kimlik bilgileriniz çalışma boyunca gizli kalacaktır. Çalışmada yapılan tetkiklerin sonuçları ile ilgili bilgi isteme hakkınız vardır.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğinizi önceden bildirmeniz uygun olacaktır. Bu durum herhangi bir zarara, takip ve tedavinizde eksikliğe yol açmayacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

Bu formu imzalamadan önce araştırma ile ilgili sorularınız varsa lütfen Dr. Hatice Kaplan'a sorunuz.

KATILIMCI BEYANI

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Araştırma ile ilgili aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel:

Tarih: İmza

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel:

Tarih: İmza

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel:

Tarih: İmza

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel:

Tarih: İmza

EK 2. HASTA TAKİP FORMU

KİMLİK BİLGİLERİ:

Adı/Soyadı:

Yaş:

Cinsiyet:

Araştırma Grubu:

ÖZGEÇMİŞ:

Bilinen Hastalıklar/Geçirilmiş Operasyon/Alışkanlıklar:

Kullandığı İlaçlar:

Soygeçmiş:

Boy: Ağırlık: Vücut Kitle İndeksi (VKİ):

DM Tipi: DM Hastalık Süresi:

Nöropatik Ağrı Süresi:

KAN PARAMETRELERİ:

Glukoz:

HbA1c:

NÖROPATİK AĞRI ANKETLERİ:

DN4 Skoru:

LANSS Skoru:

EMG:

	Sağ (Amplitüd-Latans-İletim Hızı)	Sol (Amplitüd-Latans-İletim Hızı)
Median Duyu		
Median Motor		
Ulnar Duyu		
Ulnar Motor		
Peroneal Motor		
Post.Tibial Motor		
Sural Duyu		

Ulnar F	
Tibial F	

KKM Sonuçları:

CNFD:

CNFL:

CTBD:

CNBD:

CNFA:

CNFW:

EK 3. DN4 ANKETİ

Lütfen bu anketi aşağıdaki 4 sorunun her bir maddesi için bir cevap işaretleyerek doldurunuz.

Hasta ile görüşme

Soru-1: Ağrı aşağıdaki bir veya daha fazla özelliğe sahip mi?

Evet (1) Hayır (0)

1. Yanma

2. Ağrılı soğuk hissi

3. Elektrik çarpması

Soru-2: Ağrı, aynı bölgede aşağıdaki yakınmalardan bir veya daha fazlası ile ilişkili mi?

Evet (1) Hayır (0)

4. Karıncalanma

5. İğnelenme

6. Hissizlik

7. Kaşınma

Hastanın muayenesi

Soru-3: Ağrı; fizik muayenenin yapıldığı bir alana lokalize ve aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasını açığa çıkarıyor mu?

Evet (1) Hayır (0)

8. Dokunma Hipoestezisi

9. İğne Hipoestezisi

Soru-4: Ağrılı bölgede ağrıya neden olabiliyor veya arttırabiliyor mu?

Evet (1) Hayır (0)

10. Fırçalama

EK 4. LANSS NÖROPATİK AĞRI SKALASI

A) AĞRI ANKETİ

Aşağıdaki soruları yanıtlarken geçen hafta boyunca çektiğiniz ağrınızın nasıl olduğunu düşünün, yapılan tanımlamaların çektiğiniz ağrıya tam uyup uymadığını belirtin.

1) Ağrınız, cildinizde tuhaf ve hoş olmayan duygular oluşturuyor mu? Bu hisler batma, karıncalanma ve sızlama olarak tarif edilebilir.

a. HAYIR- Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum. (0)

b. EVET- Bunları yoğun olarak hissediyorum. (5)

2) Ağrılı bölgede cildinizin normalden farklı bir renk ve görünümü var mı? Bu görünüm benekli veya daha kırmızı ya da pembe olarak tarif edilebilir.

a. HAYIR- Ağrım cildimin renginde değişikliğe neden olmuyor. (0)

b. EVET- Ağrım cildimin normalden farklı görünmesine neden oluyor. (5)

3) Ağrınız o cilt bölgesini dokunmaya duyarlı hale getiriyor mu? Bu anormal duyarlılık, cildinize hafif bir dokunmayla hoş olmayan bir his oluşması veya sıkı bir giysi giydiğinizde ağrı hissetmeniz olarak tarif edilebilir.

a. HAYIR- Ağrım nedeniyle, ilgili cilt bölgemde anormal bir duyarlılık yok. (0)

b. EVET- İlgili cilt bölgemde dokunmaya karşı anormal bir duyarlılık var. (3)

4) Ağrınız ortada belirgin bir neden yokken ve hareketsiz dururken aniden ve çok şiddetli ortaya çıkıyor mu? Bu durum elektrik çarpması, sıçrama, zonklama ve patlama şeklinde tarif edilebilir.

a. HAYIR- Ağrım bu şekilde ortaya çıkmıyor. (0)

b. EVET- Sıklıkla böyle hissediyorum. (2)

5) Ağrılı bölgenizdeki cildin ısısında bir değişiklik hissediyor musunuz? Bu anormallik sıcaklık veya yanma hissi olarak tarif edilebilir.

a. HAYIR- Böyle bir farklılık hissetmiyorum. (0)

b. EVET- Sıklıkla böyle hissediyorum. (1)

B) DUYU DEĞERLENDİRMESİ

1) ALLODİNİ:

a. HAYIR- İki bölgede duyu normal. (0)

b. EVET- Ağrılı bölgede allodini var. (Ağrılı olmayan bölge normal) (5)

2) PİN-PRİCK Eşik Değerinde Değişiklik (PPT):

a. HAYIR- İki bölgede de eşit his/ duygu/ algılama. (0)

b. EVET- Ağrılı bölgede PPT farklı his /duygu/ algılama. (3)

EK 5. SCOPA-AUT

Bu anketle son bir ay içerisinde idrar yapmada zorlanma veya aşırı terleme gibi çeşitli bedensel işlevlerle ilgili, ne ölçüde sorun yaşadığınızı anlamak istiyoruz. Soruları cevaplamak için durumunuza en uygun cevabı işaretleyebilirsiniz. Belirtmiş olduğunuz problemlerin bir veya daha fazlası ile ilgili olarak son bir ay içerisinde ilaç tedavisi aldıysanız, ilacı kullandığınız dönemdeki durumunuzu değerlendirerek cevapları tercih ediniz. Son sayfada ilaç kullanımınızı belirtebilirsiniz.

1. Son bir ay içerisinde yutma güçlüğünüz veya boğulma hissiniz oldu mu?

Hiçbir zaman Bazen Düzenli olarak Sıklıkla

2. Son bir ay içerisinde tükürüğünüz ağzınızdan damladı mı?

Hiçbir zaman Bazen Düzenli olarak Sıklıkla

3. Son bir ay içerisinde yiyecekler hiç boğazınıza takıldı mı?

Hiçbir zaman Bazen Düzenli olarak Sıklıkla

4. Son bir ay içerisinde bir yemek sırasında çabucak doyduğunuz hissine kapıldınız mı?

Hiçbir zaman Bazen Düzenli olarak Sıklıkla

5. Kabızlık bağırsaklarda bir tıkanıklık halidir; kişinin haftada iki veya daha az sayıda dışkılayabildiği bir durumdur. Son bir ay içerisinde kabızlık sorununuz oldu mu?

Hiçbir zaman Bazen Düzenli olarak Sıklıkla

6. Son bir ay içerisinde dışkınızı yapmak için zorlanarak ıkınmak zorunda kaldınız mı?

Hiçbir zaman Bazen Düzenli olarak Sıklıkla

7. Son bir ay içerisinde istemsiz olarak dışkı kaçırdığınız oldu mu?

Hiçbir zaman Bazen Düzenli olarak Sıklıkla

8-13 sorular arası idrar yapma problemleri ile ilgilidir. Eğer katater (idrar sondası) kullanıyorsanız 'kateter kullanıyorum' seçeneğini işaretleyiniz.

8. Son bir ay içerisinde idrarınızı tutmada zorlandığınız oldu mu?

Hiçbir zaman Bazen Düzenli olarak Sıklıkla

Kateter kullanıyorum

9. Son bir ay içerisinde istemsiz idrar kaçırmanız oldu mu?

Hiçbir zaman Bazen Düzenli olarak Sıklıkla

Kateter kullanıyorum

10. Son bir ay içerisinde idrar yaptıktan sonra idrar kesenizin tamamen boşalmadığı hissine kapıldığınız oldu mu?

Hiçbir zaman Bazen Düzenli olarak Sıklıkla

Kateter kullanıyorum

11. Son bir ay içerisinde idrar akışınızın cılız olduğu oldu mu?

Hiçbir zaman Bazen Düzenli olarak Sıklıkla

Kateter kullanıyorum

12. Son bir ay içerisinde idrara çıktıktan sonraki 2 saat içerisinde tekrar idrara çıkmak zorunda kaldınız mı?

Hiçbir zaman Bazen Düzenli olarak Sıklıkla

Kateter kullanıyorum

13. Son bir ay içerisinde gece idrara çıkmak zorunda kaldınız mı?

Hiçbir zaman Bazen Düzenli olarak Sıklıkla

Kateter kullanıyorum

14. Son bir ay içerisinde ayağa kalktığınızda sersemlik hissi, düzgün görememe veya doğru düşünememe hissine kapıldığınız oldu mu?

Hiçbir zaman Bazen Düzenli olarak Sıklıkla

15. Son bir ay içerisinde ayakta bir süre durduktan sonra sersemlik hissi yaşadığınız oldu mu?

Hiçbir zaman Bazen Düzenli olarak Sıklıkla

16. Son 6 ay içerisinde hiç bayıldınız mı?

Hiçbir zaman Bazen Düzenli olarak Sıklıkla

17. Son bir ay içerisinde gündüz aşırı terlemeniz oldu mu?

Hiçbir zaman Bazen Düzenli olarak Sıklıkla

18. Son bir ay içerisinde gece aşırı terlemeniz oldu mu?

Hiçbir zaman Bazen Düzenli olarak Sıklıkla

19. Son bir ay içerisinde gözlerinizde parlak ışığa karşı aşırı hassasiyet oldu mu?

Hiçbir zaman Bazen Düzenli olarak Sıklıkla

20. Son bir ay içerisinde ne kadar sıklıkta soğuğa tahammül etmekte zorluk çektiniz?

Hiçbir zaman Bazen Düzenli olarak Sıklıkla

21. Son bir ay içerisinde ne kadar sıklıkta sıcağa tahammül etmekte zorluk çektiniz?

Hiçbir zaman Bazen Düzenli olarak Sıklıkla

Aşağıdaki sorular cinsellikle ilgilidir. Cinselliğin oldukça mahrem bir konu olduğunun farkındayız ancak, sizden bu soruların cevabını almak isteriz. Cinsel aktivite soruları için partnerinizle (cinsel ilişki arkadaşınız) kurduğunuz her türlü cinsel teması göz önüne alınız. İlave bir yanıt seçeneği bu sorulara eklenmiştir. Belirtilen durumun geçen ay içerisinde, örneğin cinsel olarak aktif olmama nedeniyle, sizin için uygulanamaz olduğunu belirtebilirsiniz. 22. ve 23. sorular erkeklerle ilgiliyken, 24. ve 25. sorular kadınlarla ilgilidir.

Aşağıdaki 3 soru yalnızca erkekler içindir.

22. Son bir ay içerisinde iktidarsızlık (sertleşme veya sertleşmeyi sürdürememe) oldu mu?

Hiçbir zaman Bazen Düzenli olarak Sıklıkla Uygulanamaz

23. Son bir ay içerisinde ne kadar sıklıkta ejekülasyon (boşalma) yapamadınız?

Hiçbir zaman Bazen Düzenli olarak Sıklıkla Uygulanamaz

23a. Son bir ay içerisinde ereksiyon (sertleşme) sorunları için ilaç aldınız mı? (Eğer aldıysanız, hangi ilacı aldınız?)

Hayır

Evet ……(aldığınız ilacı yazınız)

Soru 26 ile devam edin

Aşağıdaki 2 soru yalnızca kadınlar içindir.

24. Son bir ay içerisinde cinsel aktivite sırasında vajinanız (kadın cinsel organı) çok kuru muydu?

Hiçbir zaman Bazen Düzenli olarak Sıklıkla Uygulanamaz

25. Son bir ay içerisinde orgazm (tatmin) olmada zorlandınız mı?

Hiçbir zaman Bazen Düzenli olarak Sıklıkla Uygulanamaz

Aşağıdaki sorular herkes içindir.

Aşağıdaki sorular doktor reçetesine gereksinim duyarak veya duymayarak kullandığınız ilaç alımı içindir. Eğer ilaç kullanıyorsanız, ilacın adını da yazınız.

26. Son bir ay içerisinde hangileri için ilaç kullandınız?

a. Kabızlık

Evet (……)

Hayır

b. İdrar yolu problemleri

Evet (……)

Hayır

c. Kan basıncı

Evet (……)

Hayır

d. Diğer yakınmalar

Evet (……)

Hayır